

**Langzeitverhalten chiral modifizierter
Platinkatalysatoren für die
enantioselektive Hydrierung
von Ethylpyruvat**

**Von der Gemeinsamen Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina
zu Braunschweig**

zur Erlangung des Grades einer
Doktorin der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

genehmigte
D i s s e r t a t i o n

von

Viola Morawsky

aus Peine

1. Referent:	Prof. Dr. K.-D. Vorlop
2. Referent:	Prof. Dr. H. Menzel
eingereicht am:	17.10.2002
mündliche Prüfung (Disputation) am:	19.12.2002
Druckjahr	2002

Teilergebnisse aus dieser Arbeit wurden mit Genehmigung der Gemeinsamen Naturwissenschaftlichen Fakultät, vertreten durch den Mentor der Arbeit, in folgenden Beiträgen vorab veröffentlicht:

Publikationen

V. Morawsky, U. Prüße, K.-D. Vorlop; *Transformation of cinchonidine during the enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate to ethyl lactate*, Catal. Commun. 1 (2000), 15-20.

V. Morawsky, U. Prüße, K.-D. Vorlop; *Long-term stability of chirally modified Pt/Al₂O₃ catalysts for the enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate to ethyl lactate*, in: Recent Reports of the 12th International Congress on Catalysis, Granada, Spanien, 2000, CD-ROM, File R 123.

A. Köckritz, S. Bischoff, V. Morawsky, U. Prüße, K.-D. Vorlop; *A novel strategy for heterogenisation of homogeneous and colloidal chiral catalysts and their application in enantioselective reactions*, J. Mol. Catal. A: Chem. 180 (2002) 231-243.

V. Morawsky, U. Prüße, K.-D. Vorlop; *Increase of the long-term stability of chirally modified platinum catalysts used in the enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate*, in: Catalysis of Organic Reactions (Hrsg.: D. Morell), Marcel Dekker, New York, 2002, 21-32.

Tagungsbeiträge

V. Morawsky, U. Prüße, K.-D. Vorlop; *Verbesserung der Langzeitstabilität von chirally modifizierten Platin-Katalysatoren zur enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat* (Poster), XXXIII. Jahrestreffen Deutscher Katalytiker, Weimar, März, 2000.

E. Capan, V. Morawsky, M. Hähnlein, U. Prüße, K.-D. Vorlop; *Platin-Katalysatoren zur Oxidation von Sorbose und zur enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat* (Poster), Achema 2000, Frankfurt am Main, Mai 2000.

V. Morawsky, U. Prüße, K.-D. Vorlop; *Long-term stability of chirally modified Pt/Al₂O₃ catalysts for the enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate to ethyl lactate* (Poster), 12th International Congress on Catalysis, Granada, Spanien, Juli 2000.

A. Köckritz, S. Bischoff, V. Morawsky, U. Prüße, K.-D. Vorlop; *Neuartige Heterogenisierungsmethode für homogene und kolloidale Übergangsmetallkatalysatoren* (Vortrag), XXXV. Jahrestreffen Deutscher Katalytiker, Weimar, März 2002.

V. Morawsky, U. Prüße, K.-D. Vorlop, A. Köckritz, S. Bischoff; *Neuartige Heterogenisierungsmethode für homogene und kolloidale chirale Katalysatoren für asymmetrische Synthesen* (Vortrag), GVC-Jahrestagung 2002, Wiesbaden, Mai 2002.

V. Morawsky, U. Prüße, K.-D. Vorlop; *Increase of the long-term stability of chirally modified platinum catalysts for the enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate* (Vortrag), Achema 2003, Frankfurt am Main, 2003, akzeptiert.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
2	THEORETISCHE GRUNDLAGEN	5
2.1	Das Platin-Chinaalkaloid-System	5
2.1.1	Der Katalysator	6
2.1.2	Der Modifier	9
2.1.3	Das Lösungsmittel	12
2.1.4	Reaktionstemperatur und Wasserstoffdruck	13
2.1.5	Das Substrat	14
2.1.6	Modellvorstellung	15
2.1.7	Probleme bei der Anwendung der chiral modifizierten Platinkatalysatoren	21
2.2	Kolloide und ihre Anwendung in der Katalyse	22
2.3	Heterogenisierung chiraler Übergangsmetallkatalysatoren	26
3	EXPERIMENTELLER TEIL	31
3.1	Enantioselektive Hydrierung von Ethylpyruvat	31
3.1.1	Aufbau der Hydrierapparatur	31
3.1.2	Reaktionsbedingungen und Versuchsdurchführung	33
3.1.3	Durchführung der Langzeitversuche	34
3.1.4	Bestimmung der Katalysatoraktivität	34
3.2	Analytische Methoden	36
3.2.1	Bestimmung von Enantiomerenüberschuß und Umsatz mittels GC	36
3.2.2	Bestimmung der Cinchonidinderivate mittels GC/MS	38
3.2.2.1	Reinigung und Anreicherung der Cinchonidinderivate mittels Festphasenextraktion	39
3.2.2.2	Nachweis der Cinchonidinderivate mittels GC/MS	40
3.3	Herstellung der chiral stabilisierten Platinkolloide	41
3.3.1	Synthese von 10,11-Dihydrocinchonidin (DHCIN)	41
3.3.2	Synthese der chiral stabilisierten Platinkolloide	41
3.4	Heterogenisierung der chiral stabilisierten Platinkolloide	42

4	ERGEBNISSE UND DISKUSSION	45
4.11	Einsatz der chiral modifizierten Pt/Al₂O₃-Katalysatoren	46
4.1.1	Langzeitverhalten des Pt/Al ₂ O ₃ -Katalysators in Essigsäure	46
4.1.2	Langzeitverhalten des Pt/Al ₂ O ₃ -Katalysators in Cyclohexan	55
4.1.3	Zusammenfassung der Ergebnisse	60
4.2	Einsatz der chiral stabilisierten Platinkolloide	62
4.2.1	Einfluß des Lösungsmittels	63
4.2.2	Langzeitverhalten des chiral stabilisierten Platinkolloids in Cyclohexan	64
4.2.3	Zusammenfassung der Ergebnisse	66
4.3	Heterogenisierung der chiral stabilisierten Platinkolloide	67
4.4	Einsatz der heterogenisierten chiral stabilisierten Platinkolloide	70
4.4.1	Einfluß des Polyelektrolyten	71
4.4.2	Langzeitverhalten der heterogenisierten Platinkolloide	72
4.4.3	Zusammenfassung der Ergebnisse	74
5	ZUSAMMENFASSUNG	77
6	LITERATURVERZEICHNIS	81
7	ANHANG	101
7.1	Abkürzungen	101
7.2	Formelzeichen und Symbole	103
7.3	Verwendete Chemikalien	103
7.4	¹H-NMR von 10,11-Dihydrocinchonidin	105
7.5	Massenspektren der Cinchonidinderivate	106
7.5.1	Cinchonidin	106
7.5.2	10,11-Dihydrocinchonidin	108
7.5.3	Hexahydrocinchonidine	109
7.5.4	Dodecahydrocinchonidine	112

1 Einleitung und Problemstellung

In den letzten Jahren ist der Bedarf an enantiomerenreinen Verbindungen speziell im Arzneimittelsektor und in der Agrarchemie stark gestiegen [1]. Der Hauptgrund für diese Entwicklung ist das unterschiedliche biologisch-chemische Verhalten der optisch aktiven Substanzen in einer chiralen Umgebung. Häufig zeigt nur ein Enantiomer die gewünschte biologische Aktivität, während das andere entweder völlig inaktiv ist oder eine zuweilen auch toxische Nebenwirkung verursacht. Die große Bedeutung der Enantiomerenreinheit bei der Anwendung chiraler Substanzen wird am Beispiel des Thalidomids deutlich, welches unter dem Namen Contergan[®] als Racemat eingesetzt wurde. Neben der beruhigenden Wirkung des R-Isomers führte das S-Isomer wegen seiner teratogenen Eigenschaften zu starken Mißbildungen bei der Geburt [2, 3].

Daher kommt der Synthese, die ganz gezielt nur zu einem gewünschten Enantiomer führt, eine Schlüsselrolle zu. Grundsätzlich stehen zu ihrer Gewinnung verschiedene Wege zur Auswahl. Einerseits lassen sich durch Herstellung eines Racemats und der anschließenden Trennung des Enantiomerengemisches optisch aktive Verbindungen erhalten, was allerdings meist mit hohen Produktions- bzw. Aufarbeitungskosten verbunden ist. Andererseits können sie durch Umwandlung preisgünstiger chiraler Bausteine mit geeigneten Stereozentren und funktionellen Gruppen (chiral pool synthesis) sowie durch asymmetrische Synthesen hergestellt werden [3, 4]. Dabei stellt die asymmetrische Katalyse (biologische, homogene und heterogene Katalyse) eine attraktive Methode dar, da die chirale Information, die im Katalysator enthalten ist, beliebig oft vervielfacht wird [5].

Enzymatische Verfahren zur Produktion enantiomerenreiner Verbindungen werden bereits häufig technisch genutzt (z. B. Penicillinherstellung [6, 7]). Sie zeichnen sich besonders durch die hohen optischen Ausbeuten aus [8]. Nachteilig wirken sich jedoch die hohe Substratspezifität, die geringen Raum-Zeit-Ausbeuten sowie die Zugänglichkeit von zumeist nur einem Enantiomer aus, so daß vermehrt nicht-biologische katalytische Verfahren zur Synthese enantiomerenreiner Stoffe eingesetzt werden [9].

Chemische Katalysatorsysteme können in homogene und heterogene Katalysatorsysteme unterteilt werden. Bei der homogenen Katalyse wird die asymmetrische Induktion über chirale Metallkomplexe erreicht. Diese Katalysatoren ermöglichen die Umsetzung einer Vielzahl von Substraten mit guten bis sehr guten Selektivitäten. Die wohl bekannteste industrielle Anwendung eines derartigen Katalysatorsystems ist die Gewinnung von L-DOPA (L-3,4-Dihydroxyphenylalanin), ein Medikament zur Behandlung der Parkinsonschen Krankheit, die Monsanto bereits Anfang der 70er Jahre einführte [10, 11]. Meist ist jedoch die Synthese dieser Komplexkatalysatoren sehr aufwendig und kostenintensiv. Zusätzlich sind viele chirale Metallkomplexe extrem empfindlich gegenüber Sauerstoff, wodurch ihre Handhabbarkeit stark erschwert wird. Großtechnisch stellt die Abtrennung und Regenerierung des Katalysators ein großes Problem dar, so daß heterogene Katalysatorsysteme oft bevorzugt werden.

Für die Anwendung heterogener Katalysatoren in asymmetrischen Synthesen sind verschiedene Strategien entwickelt worden, um eine stereochemische Kontrolle zu erreichen [12]. Neben der Verwendung von chiralen Polymeren (z. B. Seidenfasern [13, 14]) als Träger für das aktive Metall ist die Heterogenisierung der homogenen chiralen Metallkomplexe untersucht worden, welches jedoch in den meisten Fällen zu Verlusten in der Enantioselektivität führte [12]. Am vielversprechendsten ist die Modifizierung des katalytischen Zentrums eines klassisch-heterogenen Katalysators mit einem chiralen Auxiliar. Diese Technologie konnte allerdings bisher nur auf zwei katalytische Reaktionssysteme erfolgreich angewendet werden. Hierbei handelt es sich zum einen um die Reduktion von β -Ketoestern mit Weinsäure modifizierten Nickelkatalysatoren [15, 16], zum anderen um die Reduktion von α -Ketoestern mit Chinaalkaloid modifizierten Platinkatalysatoren [17-20]. In beiden Fällen können technisch relevante Enantiomerenüberschüsse von mehr als 90-95 % erreicht werden [21, 22].

Die enantioselektive Hydrierung von α -Ketoestern zu den entsprechenden α -Hydroxyestern an Chinaalkaloid modifizierten Platinkatalysatoren wurde in den letzten Jahren von zahlreichen Forschungsgruppen sehr intensiv und systematisch untersucht. Zusätzlich zur Optimierung des katalytischen Systems (Katalysator, Modifizier, Lösungsmittel, Reaktionsbedingungen) sollte der Gebrauch von chiral modifizierten Katalysatoren auf andere Substrate bzw. Substanzklassen weiter aus-

gedehnt werden. Ein charakteristisches Merkmal dieser Reaktion ist, daß die Anwesenheit geringer Mengen des chiralen Hilfsstoffs eine hohe Enantioselektivität induziert und gleichzeitig eine starke Zunahme der Reaktionsgeschwindigkeit bewirkt [23]. Ein großes Problem für eine technische Anwendung ist allerdings die fehlende Langzeitstabilität der chiral modifizierten Katalysatoren. Bislang kann die Enantioselektivität nur durch Zugabe von neuem Modifier vor jedem Hydrierzyklus [24, 25] bzw. durch Zusatz des Modifiers in der Substratlösung bei kontinuierlichem Einsatz [26, 27] erhalten werden. Der Verlust der Enantioselektivität ist einerseits auf die Hydrierung des Modifiers unter den Reaktionsbedingungen, andererseits auf die Desorption von der Katalysatoroberfläche und demzufolge seine Auswaschung aus der Reaktionslösung zurückzuführen. Allerdings ist trotz zahlreicher Studien der Zeitpunkt, zu dem die Zerstörung des chiralen Hilfsstoffs durch Hydrierung beginnt, bislang unklar.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit dem Langzeitverhalten der chiral modifizierten Platinkatalysatoren für die enantioselektive Hydrierung von Ethylpyruvat als Modellreaktion. Besonderes Augenmerk liegt dabei auf dem Nachweis der chemischen Veränderung des chiralen Hilfsstoffs unter verschiedenen reaktionstechnischen Bedingungen. Durch Änderung der Reaktionsparameter soll die Stabilität des Modifiers gegenüber einer Hydrierung am aromatischen Ringsystems erhöht werden, wodurch die Langzeitstabilität des chiral modifizierten Platinkatalysators gesteigert werden soll. Ziel der Untersuchungen ist die Entwicklung eines heterogenen chiralen Katalysatorsystems, das neben der erforderlichen Aktivität und Enantioselektivität bei mehrfachem Einsatz zur enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat eine hohe Langzeitstabilität aufweist, ohne daß neuer Modifier zwischen den Hydrierzyklen zugefügt werden muß.

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Das Platin-Chinaalkaloid-System

Die enantioselektive Hydrierung von α -Ketoestern mit Chinaalkaloid modifizierten Platinkatalysatoren wurde zum ersten Mal von Orito et al. beschrieben [17-20]. Seitdem ist von zahlreichen Arbeitsgruppen sehr intensiv an der Erforschung und Optimierung dieses Reaktionstyps gearbeitet worden [28]. Am häufigsten verwendet und damit am besten untersucht wurde dabei die Kombination Ethylpyruvat, Cinchonidin bzw. eins seiner Derivate und Pt/ Al_2O_3 - oder Pt/ SiO_2 -Katalysatoren (Abb. 1).

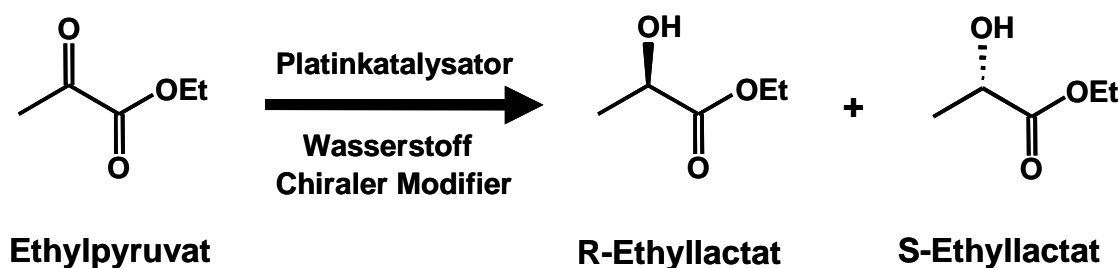
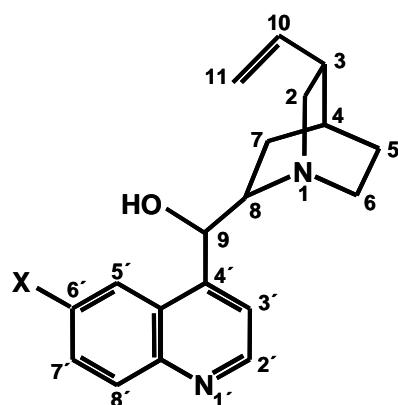


Abb. 1. Reaktionsschema der enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat zu Ethyllactat mit chiral modifizierten Platinkatalysatoren (Modellreaktion)

Der Modifier kann entweder direkt zur Reaktionslösung zugegeben werden (in-situ-Modifikation), oder der Katalysator wird vor dem Einsatz durch zum Teil komplizierte Prozeduren modifiziert (Premodifikation). Gute optische Ausbeuten werden mit beiden Methoden erzielt [29]. Je nach Chiralität des eingesetzten Chinaalkaloids wird eines der Enantiomere im Überschuß produziert (Abb. 2). Cinchonidin und Chinin führen bei der enantioselektiven Hydrierung mit Platinkatalysatoren zum R-Produkt, während mit Cinchonin und Chinidin bevorzugt das S-Enantiomer gebildet wird [19, 30, 31]. Die Zugabe von Cinchonin während der Hydrierung von Ethylpyruvat mit einem durch Cinchonidin vormodifizierten Katalysator verursacht jedoch einen Wechsel der Chiralität des gebildeten Produktes von R- zu S-Ethyllactat und senkt somit die optische Ausbeute. Dieser Effekt wurde mit dem Austausch des auf der Katalysatoroberfläche adsorbierten Cinchonidins durch Cinchonin erklärt, wodurch das dynamische Adsorptions- und Desorptionsverhalten des Modifiers während der Reaktion verdeutlicht wird [31].



	absolute Konfiguration			Produkt
	C-8	C-9	- X	
Cinchonidin	S	R	- H	R-Ethyllactat
Chinin	S	R	- OCH ₃	R-Ethyllactat
Cinchonin	R	S	- H	S-Ethyllactat
Chinidin	R	S	- OCH ₃	S-Ethyllactat

Abb. 2. Übersicht über verschiedene Chinaalkaloide, die bevorzugt zur enantioselektiven Hydrierung von α -Ketoestern eingesetzt werden

Sterisch unterscheiden sich die Chinaalkaloide, die fünf asymmetrische Atome (C-3, C-4, C-8, C-9, N-1) besitzen, nur in der absoluten Konfiguration der C-8- und C-9-Positionen [32, 33], weshalb sie auch als „Pseudo-Enantiomere“ bezeichnet werden (Abb. 2).

Cinchonidin und Cinchonin sind die effektivsten Modifier, wobei es für höhere optische Ausbeuten von Vorteil ist, die Alkaloide vor der katalytischen Reaktion in der 10,11-Position zu hydrieren [23]. Unter optimierten Reaktionsbedingungen (Pt/Al₂O₃, Ethylpyruvat, 10,11-Dihydro-O-methylcinchonidin, Essigsäure, 100 bar Wasserstoffdruck, 20 °C) wurde eine Selektivität von 95 % ee (ee: engl. **e**nantio**m**eric **e**xcess; Enantiomerenüberschuß) erreicht [22], welches bislang der höchste Wert einer heterogen katalysierten asymmetrischen Synthese ist.

Es zeigte sich, daß der Wahl des Katalysators, des Modifiers und des Lösungsmittels die größte Bedeutung zukommt, während die übrigen Reaktionsbedingungen nur eine untergeordnete Rolle spielen. Der aktuelle Kenntnisstand über die wichtigsten Einflußgrößen des Reaktionssystems ist im nachfolgenden beschrieben.

2.1.1 Der Katalysator

Im Gegensatz zu homogenen Katalysatoren, bei welchen die beiden Funktionen Aktivierung und Enantiodifferenzierung in einem Komplex verbunden sind, werden bei heterogenen asymmetrischen Hydrierungen diese Funktionen meist von unterschiedlichen Teilen des Katalysators wahrgenommen. Zum einen muß der Wasserstoff in

aktivierter Form bereitgestellt werden, welches durch den Einsatz von Metallen (meist auf einem porösen Träger) erreicht wird. Zum anderen muß der Übergangskomplex aus Modifizier und Substrat auf der Katalysatoroberfläche fixiert werden, um eine stereochemische Kontrolle zu erhalten [34].

Die ersten Untersuchungen zur Reduktion von α -Ketoestern in Anwesenheit von Chinaalkaloiden erfolgten vorwiegend an Platinträgerkatalysatoren. Während das Trägermaterial (Aktivkohle, Aluminiumoxid [17-20, 23], Siliciumdioxid [35], Zeolithe [36]) nur geringen Einfluß auf die Enantioselektivität ausübt, zeigt die Wahl des Edelmetalls einen doch weit größeren Effekt bezüglich der Enantiodifferenzierung. Allein Platin erwies sich als geeignet für die Hydrierung von aktivierten Ketonen (68 % ee); Rhodium brachte nur mäßige (20-30 % ee), Palladium sehr niedrige (4 % ee) und Ruthenium gar keine Selektivität. Das zur enantioselektiven Hydrierung von β -Ketoestern erfolgreich eingesetzte Raney-Nickel zeigte sich für die entsprechende Umsetzung von α -Ketoestern als völlig inaktiv [23].

Eine entscheidende Größe des heterogenen Katalysatorsystems stellt die Dispersion und Morphologie des Platins dar [37, 38]. Mit zunehmender Pt-Partikelgröße, d. h. mit geringerer Dispersion wurde ein Anstieg der Enantioselektivität und der turn over frequency (TOF) beobachtet. Zusätzlich erwiesen sich eine hohe kristalline Ordnung sowie eine flache Form der einzelnen Platinpartikel als vorteilhaft. [38]. Als möglicher Grund für diese Struktursensitivität wurde eine bessere Adsorption des Modifiers auf flachen großen Partikeln genannt, verglichen mit derjenigen auf kleinen rauen Oberflächenstrukturen. Die besten Ergebnisse von etwa 80 % ee konnten mit Platinpartikeln oberhalb von 3 nm erreicht werden. Entscheidend für die Morphologie des Katalysators ist dessen Herstellung. Durch eine geeignete Wahl von Präparations- und Reduktionsmethode kann die gewünschte Morphologie gezielt hergestellt werden [20, 38]. Der verwendete Platinprecursor und das eingesetzte Reduktionsmittel beeinträchtigen durch Verunreinigungen, die auf der katalytischen Oberfläche zurückbleiben können, die Leistungen des Systems [38]. Eine zentrale Bedeutung kommt auch der thermischen Vorbehandlung des Katalysators (reduktiv wie auch oxidativ) unmittelbar vor der Hydrierung zu [39, 40]. Durch Reduktion im Wasserstoffstrom bei 400 °C unmittelbar vor dem Einsatz des Katalysators werden sowohl Enantioselektivität als auch Aktivität gesteigert. Die Pt-Dispersion und die Textur des Aluminiumoxidträgers bleiben davon unbeeinflusst [20, 39, 41]. Bei vergleichenden

Untersuchungen zweier kommerzieller Platinkatalysatoren mit ähnlicher, geringer Platindispersion aber unterschiedlicher Textur des Trägers erzielte der Katalysator mit den größeren Poren bessere Ergebnisse, unabhängig vom Reaktanden sowie vom verwendeten Lösungsmittel, was auf eine Limitierung durch intrapartikulären Stofftransport hindeutet [30]. Mit letzterem wurde die bisher höchste Enantioselektivität eines heterogenen Katalysators in asymmetrischen Synthesen von 95 % ee erreicht [22].

Außer Platinträgerkatalysatoren wurden auch Platinkolloide zur enantioselektiven Hydrierung von Methyl- bzw. Ethylpyruvat eingesetzt. Mit diesem Katalysatorsystem konnten umfassende Studien der katalytisch aktiven Komponente ohne mögliche störenden Effekte aufgrund von Wechselwirkungen mit dem Träger durchgeführt werden [42, 43]. Mit Polyvinylpyrrolidon (PVP) stabilisierten Pt-Clustern wurde nach Modifizierung mit Cinchonidin eine Zunahme der Reaktionsgeschwindigkeit und eine ähnlich hohe Enantioselektivität beobachtet wie mit den heterogenen Katalysatoren [28, 44].

Ein ganz neuer Typ enantioselektiver Katalysatoren wurde von Bönemann et al. entwickelt und erfolgreich zur enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat eingesetzt [45]. Hierfür wurden durch Reduktion eines Platinsalzes mit Ameisensäure in Anwesenheit eines chiralen Moleküls wie z. B. 10,11-Dihydrocinchonidin (DHCIN) Platinkolloide hergestellt. Dabei induziert das Alkaloid nicht nur die Enantioselektivität bei der Hydrierung von Ethylpyruvat, sondern übernimmt zusätzlich auch die Funktion des Stabilisators der Platinpartikel [46]. In Essigsäure konnten mit den chiral stabilisierten Platinsolen optische Ausbeuten von 80 % ee erreicht werden [46].

Im Gegensatz zu den heterogenen Katalysatoren zeigten sowohl die PVP als auch die chiral stabilisierten Kolloide keine Struktursensitivität bei der Pyruvathydrierung. In den untersuchten Bereichen waren Aktivität und Enantioselektivität unabhängig von der Partikelgröße des Platinsols [44, 46]. Eine Fixierung der Platinkolloide auf verschiedene Trägermaterialien (Aktivkohle, Aluminiumdioxid, Siliciumdioxid) war vollständig und ohne Agglomeration möglich. Nach der Trägerung wurde eine ähnlich hohe Enantioselektivität beobachtet wie mit den konventionellen heterogenen Katalysatoren [43, 45]. Diese guten Ergebnisse der kolloidalen Katalysatoren zeigten ebenfalls, daß der Träger nur eine indirekte Rolle in dem asymmetrischen Katalysatorsystem spielt.

2.1.2 Der Modifier

Die Enantiodifferenzierung bei der katalytischen Hydrierung von Ethylpyruvat wird erst durch die Zugabe eines chiralen Auxiliars ermöglicht. Gleichzeitig ist dabei eine starke Zunahme der Reaktionsgeschwindigkeit zu beobachten. Im Falle des Cinchonidins reicht bereits eine sehr kleine Menge Modifier aus, um einen ee-Wert von über 90 % und eine Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit um das 10- bis 100fache zu bewirken [23]. Zwar wird generell eine Beschleunigung der Ketonhydrierung durch Zusatz von Basen hervorgerufen, welche meist vom pK_s -Wert des jeweiligen Additivs abhängt [47], jedoch führt Cinchonidin zu einer deutlich stärkeren Erhöhung der Hydriergeschwindigkeit als andere N-Basen mit ähnlicher Basizität [23, 48]. In diesem Zusammenhang wird auch von „ligand accelerated catalysis“ gesprochen, in der der Zusatz eines Liganden die Geschwindigkeit einer bestehenden katalytischen Umsetzung beschleunigt [49]. Dies bedeutet, daß bei der Ethylpyruvathydrierung neben der unmodifizierten langsamen und nicht selektiven Reaktion eine modifizierte schnellere und selektive Reaktion existiert. Die Verteilung der Produkte ergibt sich dabei aus dem Verhältnis der Reaktionsgeschwindigkeiten und der Selektivität der einzelnen Reaktionswege [50].

Umfangreiche Untersuchungen zum Einfluß der Struktur der Chinaalkaloide auf die Enantiodifferenzierung [22, 30] zeigten, daß eine Alkylierung des nukleophilen Stickstoffs im Chinuclidinteil (N-1; Abb. 2) zum vollständigen Verlust der Enantioselektivität während der Hydrierung von Ethylpyruvat führt (Abb. 3). Das deutet darauf hin, daß der tertiäre Stickstoff direkt in den Übergangskomplex aus Substrat und Modifier eingebunden ist und maßgebend an der Enantiodifferenzierung beteiligt ist.

Der Rest X hat keinen wesentlichen Einfluß auf die optische Ausbeute (Abb. 3). Obwohl eine Ethylgruppe geringfügig bessere Selektivitäten liefert, muß dabei berücksichtigt werden, daß die Vinylgruppe im Cinchonidin ohnehin innerhalb weniger Minuten nach dem Start der Reaktion vollständig hydriert wird [23, 41, 51].

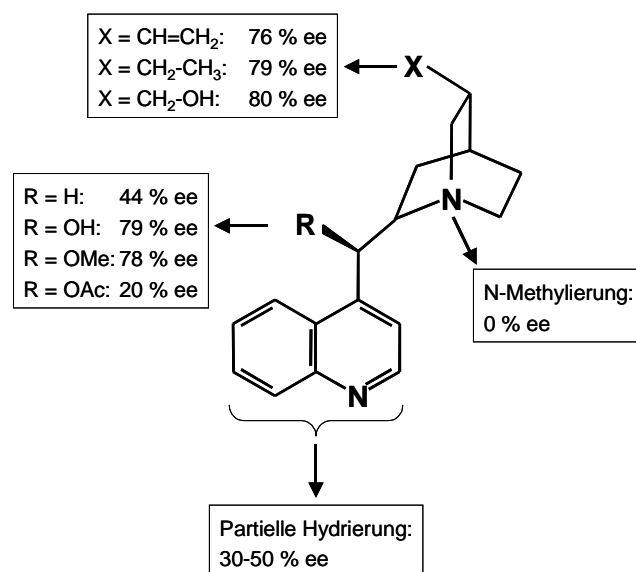


Abb. 3. Einfluß der Modifizierstruktur auf die optische Ausbeute bei der enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat in Ethanol [30]

Ein wesentliches Strukturelement ist der Substituent **R** am C-9-Kohlenstoffatom (Abb. 3). Hohe Enantiomerenüberschüsse werden mit **R** = OH und **R** = OMe erzielt. Die Substitution durch eine Acetoxygruppe wirkt sich negativ auf die Selektivität aus. Wird die Hydroxygruppe des Cinchonidins durch ein Wasserstoffatom ersetzt, wodurch der C-9-Kohlenstoff seine Eigenschaft als chirales Zentrum verliert, sinkt die optische Ausbeute auf 44% ee. Die partielle Hydrierung der aromatischen Chinolin-einheit bewirkt eine Erniedrigung der Enantioselektivität auf 30-50 % ee aufgrund schlechterer Adsorption des Modifiers auf der Katalysatoroberfläche [30].

Neben Cinchonidin wurden auch zahlreiche andere Naturstoffe als Modifier für die Hydrierung von α -Ketoestern eingesetzt. Die erzielten Resultate lagen allerdings deutlich unter den Leistungen der Chinaalkaloide. So wurden z. B. mit L-Adrenalin und L-Hydroxyprolin kein [52] und mit S-Prolinethylester eine nur sehr geringe optische Ausbeute von 4 % [53] erreicht. Bei Anwendung von Codein, Strychnin und Brucin lag der Enantiomerenüberschuß zwischen 2 und 12 % [54], und mit Dihydro-vinpocetin wurden 30 % ee erzielt [55].

Durch gezielte Veränderung und Vereinfachung der Chinaalkaloidstruktur konnten jedoch neue hochwirksame Modifier synthetisiert werden (Abb. 4). So wird Ethylpyruvat in Anwesenheit des strukturell einfachen chiralen Aminoalkohols R-2-(1-Pyrroli-

dinyl)-1-(1-naphthyl)ethanol (PNE) mit einer Selektivität von bis zu 75 % hydriert. Grundsätzlich spielt es keine Rolle, ob das aromatische Ringsystem ein Heteroatom besitzt oder nicht. Der Austausch des Chinolinrestes gegen einen Naphthalinring führt zu einer leichten Erhöhung der Enantioselektivität bei niedrigen H_2 -Drücken. Bei höheren Drücken wird jedoch eine schnellere Sättigung des aromatischen Rings und damit verbunden eine schlechtere Selektivität beobachtet [56, 57]. Mit dem primären Amin R-1-(1-Naphthyl)ethylamin (NEA) wurden unter optimierten Reaktionsbedingungen 82 % ee erreicht. Dieses Ergebnis verdeutlicht, daß eine OH-Gruppe im Molekül nicht unbedingt erforderlich ist. Allerdings wird der eigentliche Modifier erst durch reduktive Alkylierung des NEAs mit Ethylpyruvat gebildet [58].

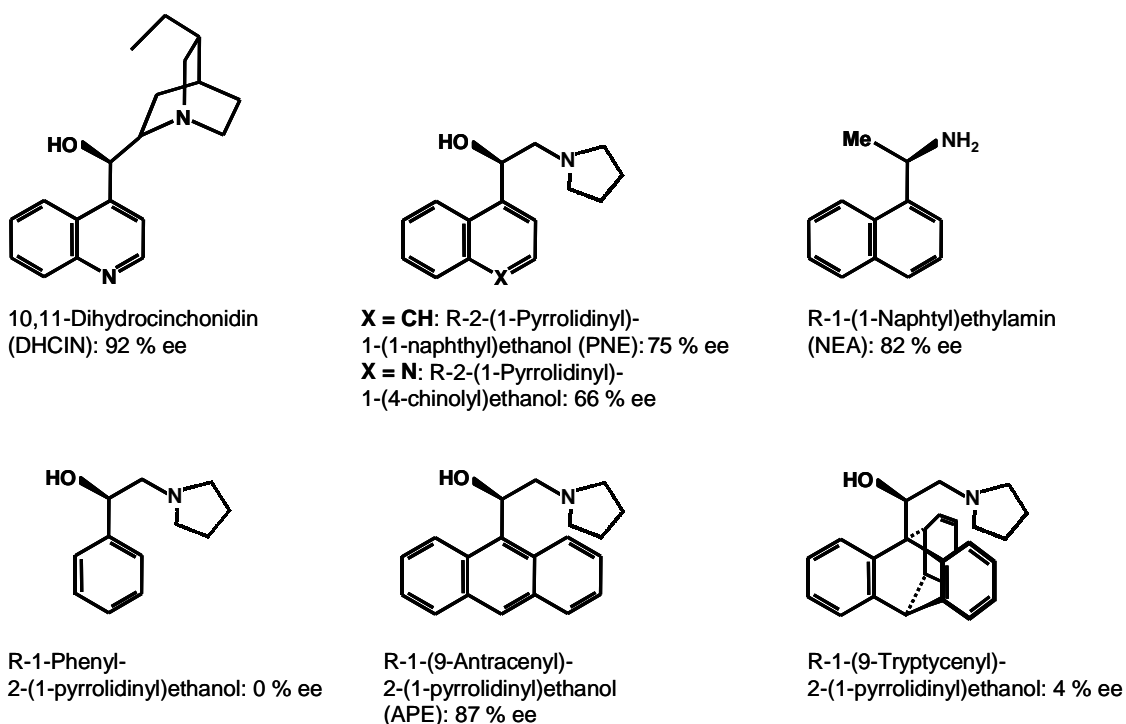


Abb. 4. Vergleich der Enantioselektivität von 10,11-Dihydrocinchonidin mit der von neuen synthetischen Modifiern bei der Hydrierung von Ethylpyruvat in Essigsäure [56-60]

Für die Adsorption des Modifiers auf der Katalysatoroberfläche ist ein ausgedehntes π -Elektronensystem nötig. Ein einfacher Phenylrest reicht nicht aus, um eine Enantiodifferenzierung zu bewirken [56]. Im 1-(9-Antracenyl)-2-(1-pyrrolidinyl)ethanol (APE) ist der Naphthylrest des PNEs durch eine Antracenylgruppe ersetzt, wodurch die Selektivität bei der Hydrierung von Ethylpyruvat auf bis zu 87 % gesteigert werden konnte, was unter anderem auf eine noch stärkere Adsorption auf der Pt-Oberfläche zurückgeführt wurde. Dieser Modifier ist im Gegensatz zum PNE auch bei hohen

H₂-Drücken effektiv. Der fast vollständige Verlust der Enantioselektivität nach Austausch des Naphthylrestes gegen ein propellerförmiges Aromatensystem zeigt die absolute Notwendigkeit eines flachen, ausgedehnten π -Elektronensystem für die Adsorption auf der Katalysatoroberfläche (Abb. 4) [59, 60].

Aus diesen systematischen Studien der Wechselbeziehung zwischen Modifizierstruktur und Enantioselektivität wird ersichtlich, daß vor allem drei Strukturelemente für einen wirksamen Modifizier im Molekül vorhanden sein müssen:

- eine nukleophile Aminogruppe für die spezifische Wechselwirkung mit dem Substrat,
- ein chirales Zentrum für die Enantiodifferenzierung und
- ein ausgedehntes planares aromatisches Ringsystem für die Adsorption auf der Katalysatoroberfläche.

2.1.3 Das Lösungsmittel

Die Art des Lösungsmittels hat bei der enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat sowohl auf die Aktivität als auch auf die Enantioselektivität einen entscheidenden Einfluß. Einerseits wird die Löslichkeit von Wasserstoff, Modifizier und Substrat durch das Lösungsmittel bestimmt, andererseits tritt es in Wechselwirkung mit Substrat, Modifizier und Katalysatoroberfläche. Obwohl all diese Faktoren von hoher Bedeutung für das Verständnis und die Optimierung der Reaktion sind, ist bis jetzt immer noch sehr wenig über diese Phänomene bekannt.

In den meisten Untersuchungen wurde Toluol oder Ethanol als Lösungsmittel verwendet. Abgesehen von einigen Ausnahmen wurde eine lineare Abnahme der katalytischen Aktivität und der Selektivität mit steigender Dielektrizitätskonstante ϵ des verwendeten Lösungsmittels beobachtet [22, 24, 36]. Unpolare Lösungsmittel mit einer Dielektrizitätskonstanten ϵ zwischen 2 und 10 wie Toluol (83 % ee) oder Cyclohexan (80 % ee) lösen sowohl Substrat als auch Modifizier gut und sind somit besonders gut als Lösungsmittel geeignet [24]. Primäre Alkohole, die trotz der vergleichsweise hohen Dielektrizitätskonstante sehr gute Selektivitäten (82 %) liefern, bilden eine Ausnahme von dieser Regel. Die besten Ergebnisse von bis zu 95 % ee wurden jedoch in Essigsäure erzielt [22], welches auf die Protonierung des Chinuclidin-Stickstoffs zurückgeführt wurde [40]. Diese Protonierung begünstigt die Wechselwirkung

des Modifiers mit dem Ethylpyruvat und steigert dadurch die Enantioselektivität. In Ethanol wurde die Bildung von Essigsäure und die damit verbundene Steigerung der Enantioselektivität durch eine oxidative Vorbehandlung des Katalysators vor dem Einsatz nachgewiesen [40].

Gute optische Ausbeuten wurden auch in überkritischen Fluiden erhalten [61], die hinsichtlich ihrer günstigen Stofftransportbedingungen für eine industrielle Anwendung in einem Festbettreaktor sehr interessant sind. In überkritischem Ethan konnte eine ähnliche Enantioselektivität, aber eine mehr als dreimal höhere Aktivität erreicht werden als unter gleichen Bedingungen in Toluol oder Ethanol. In überkritischem CO₂ hingegen zeigte sich eine schnelle Vergiftung des Katalysators durch Bildung von CO auf der Platinoberfläche.

2.1.4 Reaktionstemperatur und Wasserstoffdruck

Sowohl die Temperatur als auch der Wasserstoffdruck sind von sehr großer Bedeutung für die enantioselektive Hydrierung von Ethylpyruvat. Üblicherweise erfolgt die Reaktion mit chiral modifizierten Platinkatalysatoren bei Temperaturen zwischen 0 und 40 °C und bei Wasserstoffdrücken von 10 bis 150 bar. In diesem Temperaturbereich ist die Enantioselektivität bei Verwendung von Dihydrocinchonidin als Modifier nahezu konstant, oberhalb von 50 °C fällt sie drastisch ab, was auf die schwächere Adsorption des Modifiers auf der Katalysatoroberfläche zurückzuführen ist [62]. Hingegen wird mit Cinchonidin eine nahezu lineare Abnahme der Selektivität mit der Reaktionstemperatur beobachtet [63, 64]. Mit beiden Modifiern nimmt die Hydriergeschwindigkeit mit steigender Temperatur zu [23, 63].

Auch der Wasserstoffdruck beeinflusst die katalytischen Eigenschaften sehr stark. Höhere Drücke bewirken aufgrund der Kinetik (Reaktion erster Ordnung bezüglich der Wasserstoffkonzentration [65]) einen Anstieg der Reaktionsgeschwindigkeit. Die optische Ausbeute nimmt ebenfalls mit steigendem Druck zu, wobei die größten Effekte im Bereich von 1 bis 30 bar festzustellen sind [23, 64, 65]. Für eine gute optische Ausbeute ist demnach eine hohe Konzentration von Wasserstoff in der Lösung erforderlich. Eine Verarmung der Reaktionsmischung an Wasserstoff kann durch hohen Druck sowie effektives Rühren verhindert werden [66]. Eine Limitierung der Reaktion durch den Stoffübergang von der Gas- in die Flüssigphase und von

dieser zur Katalysatoroberfläche kann bei hohen Rührgeschwindigkeiten (mehr als 900 min^{-1}) und niedriger Katalysatorbeladung ausgeschlossen werden [67].

2.1.5 Das Substrat

Die heterogene enantioselektive Hydrierung mit Chinaalkaloid modifizierten Platin-katalysatoren beschränkte sich anfangs auf den Einsatz von α -Ketoestern bzw. Ethylpyruvat als Modellsubstanz. Nur diese Substratklasse konnte mit guter Enantio-selektivität umgesetzt werden [23]. In den letzten Jahren jedoch wurden zahlreiche Untersuchungen durchgeführt, um den chiral modifizierten Katalysatoren ein breiteres Anwendungsgebiet zur erschließen. Einige Beispiele von geeigneten Substraten und die mit ihnen erreichte Enantioselektivität bei der Platin-katalysierten Reduktion sind in Abb. 5 dargestellt.

Während α -Ketosäuren mit zufriedenstellenden optischen Ausbeuten hydriert werden konnten, zeigte die Umsetzung der Salze dieser Säuren kaum erkennbare Enantio-merenüberschüsse (2 % ee) [68]. Die Reduktion von α -Diketonen (z. B. 2,3-Butadion und 3,4-Hexadion) erfolgte mit moderaten Enantioselektivitäten (38 bzw. 33 % ee) [69], konnte jedoch auf 85-90 % ee bezogen auf das R-Hydroxy-2-butanon gesteigert werden, wenn die primär gebildeten Alkohole zu den entsprechenden Diolen weiter hydriert wurden (kinetic resolution). Dabei zeigte sich, daß der S-konfigurierte Alkohol deutlich schneller reagierte als der enantiomere R-Alkohol, wodurch eine Anreicherung des gewünschten, R-konfigurierten Produktes in der Reaktionslösung und somit eine Steigerung der Enantioselektivität bezogen auf die erste Umsetzung zu beobachten war. Allerdings lag die Ausbeute an Hydroxybutanon durch diese Reaktionsführung unter 30 % [70].

Lineare α -Ketoamide liefern bei der enantioselektiven Hydrierung nur gute optische Ausbeuten von 49-60 %, wenn ein Nicht- bzw. ein N-Monoalkylderivat eingesetzt wird [71]. Hingegen gelingt die Hydrierung von zyklischen α -Ketoamiden wie z. B. 1-Ethyl-4,4-dimethylpyrrolidin-2,3,5-trion mit Selektivitäten von bis zu 91% [72, 73]. Ebenso erfolgreich ist die Umsetzung von α -Ketoacetalen (bis 97% ee) [74] und α -Ketolactonen (z. B. Ketopantolacton: 91,5 % ee) [75, 76]. Die Hydrierung von α -substituierten Carbonylverbindungen [77, 78] und 2,4-Diketonderivaten [79] erfolgt nur dann enantioselektiv, wenn die zu hydrierende Carbonylgruppe durch einen elektronenziehenden Substituenten (-I-Effekt) in α -Position aktiviert wird (z. B. durch

eine CF_3 -Gruppe). Mit einer Methylgruppe in dieser Position wird keine chirale Induktion bei der Hydrierung der Carbonylverbindung beobachtet. Isolierte Ketone reagieren mit den Chinaalkaloid modifizierten Platinkatalysatoren nicht [69].

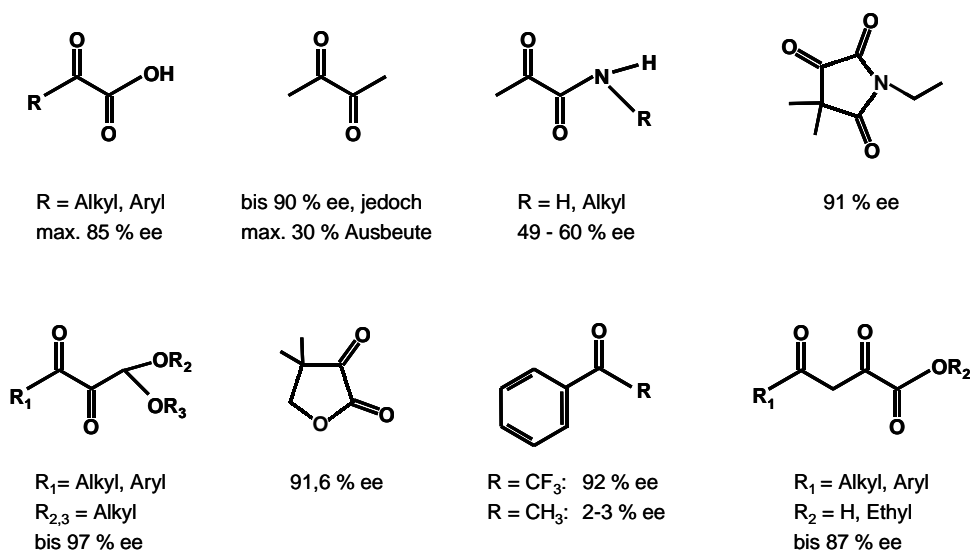


Abb. 5. Verschiedene Substrate und die Enantioselektivitäten bei der enantioselektiven Hydrierung mit chiral modifizierten Platinkatalysatoren unter jeweils optimalen Reaktionsbedingungen [68-79]

Wie aus Abb. 5 ersichtlich, besitzen alle Substrate eine elektronenziehende Gruppe in α -Position. Zwar konnte die Substratspezifität der Chinaalkaloid modifizierten Platinkatalysatoren auf mehrere Substanzklassen ausgedehnt werden, jedoch beschränkt sich der Einsatz des Katalysatorsystems weiterhin auf α -Ketosäurederivate. Die Hydrierung von $\text{C}=\text{C}$ -Bindungen ist mit chiral modifizierten Palladiumkatalysatoren möglich, verläuft aber mit schlechteren optischen Ausbeuten als die Hydrierung der $\text{C}=\text{O}$ -Bindungen. Auch für diese Anwendung muß das Substrat in α -Position funktionalisiert sein, um hohe Enantiomerenüberschüsse zu erreichen [80].

2.1.6 Modellvorstellung

Ein Modell für die Wirkungsweise der chiral modifizierten Platinkatalysatoren, die zur enantioselektiven Hydrierung von α -Ketoestern eingesetzt werden, muß nicht nur eine Erklärung für die Enantiodifferenzierung bzw. den Verlust der Enantioselektivität

bei Alkylierung des Chinuclidin-N-Atoms liefern, sondern auch die Steigerung der Aktivität durch Zusatz des Modifiers berücksichtigen.

Schon frühzeitig wurde das sogenannte Templatmodell von Wells und seinen Mitarbeitern entwickelt [29, 41], welches auf rein geometrischen Betrachtungen basiert. Demnach adsorbiert Cinchonidin über das π -Elektronensystem des Chinolingerüsts streng regelmäßig in L-Form auf der Katalysatoroberfläche und blockiert diese soweit, daß der α -Ketoester nur noch in der Art und Weise adsorbieren kann, daß das R-Enantiomer (bzw. das S-Enantiomer bei Verwendung von Cinchonin als Modifier) gebildet wird. Eine Adsorption des Substrats, welche zum S-konfigurierten Produkt führt, ist aus sterischen Gründen nicht möglich. Dabei wurde vorausgesetzt, daß Pyruvat in Analogie zu 1,3-Butadien [81] über das π -Bindungssystem mit anti-periplanarer Anordnung der Carbonylgruppen auf der Katalysatoroberfläche gebunden ist. Die Annahme der planaren Adsorption des Modifiers über das aromatische Ringsystem konnte durch die Ergebnisse von H/D-Isotopenaustauschexperimenten unterstützt werden [82].

LEED-Untersuchungen von Dihydrocinchonidin und Chinolin widerlegten jedoch die stark geordnete Adsorption des Modifiers auf der Katalysatoroberfläche [83] und führten zu einer Revidierung des Templatmodells [84]. Es wurde dann die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke zwischen dem Chinuclidin-N-Atom des adsorbierten Modifiers und dem halbhydrierten Zustand des Substrats und somit eine Stabilisierung des Übergangszustandes gegenüber H-Atomverlust postuliert (Abb. 6).

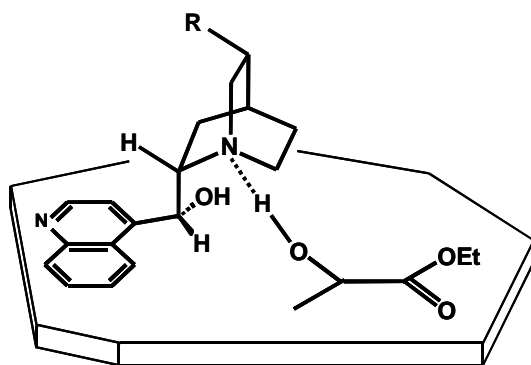


Abb. 6. Übergangszustand nach Wells, der durch eine Wasserstoffbrücke zwischen dem adsorbierten Modifier und dem halbhydrierten Zustand des Substrats stabilisiert wird [48]

Diese Stabilisierung trägt im wesentlichen zur Erhöhung der Gleichgewichtskonzentration des Übergangskomplexes und infolgedessen zur Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit bei [29, 48]. Außerdem erfolgt eine sterische Fixierung des Substrats auf die Weise, die zur Bildung des gewünschten Produkts führt, während der Übergangskomplex zur Bildung des anderen Enantiomers sterisch gehemmt ist [84].

Die mechanistische Betrachtungsweise von Blaser und seinen Mitarbeitern führte zur Entwicklung des kinetischen Modells, wodurch der markante Anstieg der Reaktionsgeschwindigkeit durch Zugabe des Modifiers quantifiziert werden konnte [50]. Nach diesem Modell ist die Gesamtreaktion in zwei unterschiedliche Reaktionswege unterteilt. Einerseits kann Ethylpyruvat an nicht modifizierten Stellen der Platinoberfläche in einer unselektiven und somit racemischen Reaktion umgesetzt werden. Andererseits erfolgt an modifizierten Platinzentren die 20-30mal schneller verlaufende enantioselektive Reduktion [65, 85] mit einer intrinsischen Selektivität (*Two-Side-Modell*). Die modifizierten Stellen entstehen durch reversible Adsorption des Modifiers über das π -Elektronensystem des Chinolingerüsts, wobei für die Bildung von einem selektiven Zentrum ca. 10 bis 20 Platinoberflächenatome und ein Cinchonidinmolekül nötig sind [85]. Wegen des Einflusses der Dispersion auf die katalytischen Eigenschaften wurde angenommen, daß eine flache Anordnung der Platinatome von Vorteil sei. Die Adsorption eines zweiten Modifiermoleküls führt in allen Lösungsmitteln außer Essigsäure dazu, daß das modifizierte Zentrum inaktiv für die Hydrierung von Ethylpyruvat wird (Erweiterung auf das *Three-Side-Modell*), womit das Absinken von Aktivität und Enantioselektivität bei höherer Modifikerkonzentration beschrieben werden konnte [28, 65, 85, 86].

Für die Erklärung der Ergebnisse aus den kinetischen Untersuchungen erwies sich ein Reaktionsmechanismus nach Langmuir-Hinshelwood für die Hydrierung von Ketonen als geeignet [28, 65]. Danach erfolgt die Addition des Wasserstoffs an die Ketogruppe schrittweise aus dem adsorbierten Zustand heraus, wobei entweder die Addition des ersten oder die des zweiten Wasserstoffatoms geschwindigkeitsbestimmend ist. An unmodifizierten Stellen des Katalysators adsorbieren Wasserstoff und α -Ketoester reversibel, und die Addition des ersten H-Atoms an die C=O-Gruppe bestimmt die Geschwindigkeit für diesen unmodifizierten Reaktionsweg. An den modifizierten Katalysatorzentren wurde ein Übergangszustand durch Wechselwirkung des adsorbierten, protonierten Modifiers und Ethylpyruvat postuliert (stabilisiertes, halbhydriertes Keton). Da das Substrat auf zwei unterschiedlichen,

zueinander spiegelbildlichen Arten adsorbieren kann, sind in der chiralen Umgebung des modifizierten Zentrums zwei diastereomere Intermediate zu unterscheiden. Diese diastereomeren Intermediate besitzen neben unterschiedlichen Geometrien und Energien auch verschiedene Reaktivitäten. Die Addition des zweiten H-Atoms an das Intermediat, welches zum R-Ethyllactat führt, gilt als geschwindigkeitsbestimmend, während für den Reaktionsweg zum S-Ethyllactat an modifizierten Zentren die Addition des ersten Wasserstoffatoms die Reaktionsgeschwindigkeit bestimmt [28, 65].

Die systematischen Studien über die Wechselbeziehungen von Modifizierstruktur und Enantiodifferenzierung (s. Kap. 2.1.2) [30, 59] lieferten Informationen über die Anforderungen an einen wirksamen Modifier und erlaubten so Rückschlüsse auf die Wirkungsweise der chiral modifizierten Katalysatoren. Mit Hilfe von Computersimulationen gelang es Baiker und seinen Mitarbeitern, diese experimentellen Befunde in die Entwicklung ihrer Modellvorstellung einzubeziehen [87]. Dabei wurden sowohl ab-initio und halb-empirische quantenchemische als auch auf Kraftfeld (Molecular Mechanics) beruhende Berechnungen eingesetzt [88-90]. Ausgangspunkt bildete eine 1:1-Wechselwirkung zwischen dem Substrat und dem protonierten bzw. nicht-protonierten Chinuclidin-N-Atom des Modifiers, da der vollständige Verlust der Enantioselektivität bei Alkylierung des tertiären Stickstoffs [30] die zentrale Rolle dieses Zentrums aufzeigte. Ferner wurden verschiedene stabile Konformationen der Chinaalkaloide berechnet, wobei sich sechs mögliche Konformere minimaler potentieller Energie ergaben. Davon gehören zwei der geschlossenen Klasse an, was bedeutet, daß der Chinuclidin-Stickstoff zum Chinolinring zeigt, während vier in der offenen Konformation vorliegen, in der das N-1-Atom (vgl. Abb. 2) vom Chinolingerüst abgewandt ist. NMR-Untersuchungen und quantenchemischen Berechnungen von Dijkstra [91, 92] bzw. Baiker [93] zufolge nehmen die Chinaalkaloide bevorzugt die offene Konformation ein insbesondere bei Protonierung des Chinuclidin-N-Atoms, welches in Essigsäure experimentell nachgewiesen wurde [40]. Da die Wechselwirkung des freien Elektronenpaares des N-1-Atoms mit einem Substrat- oder Lösungsmittelmolekül im Falle der geschlossenen Konformation sterisch gehindert ist, wurde zur Berechnung des Modifier-Substrat-Komplexes von der offenen Anordnung ausgegangen. Zusätzlich wurde, ähnlich wie für die Erklärungsversuche von Wells, die Adsorption der Chinaalkaloide über das π -Elektronensystem parallel zur Platinoberfläche und die Bindung des Substrats auf demselben ebenen Teilstück der Kataly-

satoroberfläche in anti-periplanarer Konformation ebenfalls über die π -Elektronen für die Entwicklung des Mechanismus vorausgesetzt.

Aus den Berechnungen wurde geschlossen, daß der favorisierte aktivierte Komplex durch Wechselwirkung des adsorbierten, N-protonierten Modifiers in seiner offenen Konformation mit dem Carbonyl-O-Atom des adsorbierten Pyruvats gebildet wird. Dieser aktivierte Komplex wird sehr leicht in die halbhydrierte Spezies überführt, und das zweite Wasserstoffatom wird so addiert, daß Ethyllactat als Produkt entsteht. Dabei ist der Übergangskomplex, der zum R-Produkt führt, bei Verwendung von Cinchonidin als Modifier energetisch begünstigt (Abb. 7 a), während der Komplex für die Bildung des S-Enantiomers sterisch gehindert ist (Abb. 7 b). Bei Verwendung von Cinchonin wird bevorzugt der Komplex gebildet, der zum S-Produkt führt, was mit den experimentellen Ergebnissen übereinstimmt [87]. Diese Modellvorstellung konnte ebenso erfolgreich auf die Wechselwirkung zwischen Ethylpyruvat und den synthetischen Modifiern übertragen werden [94].

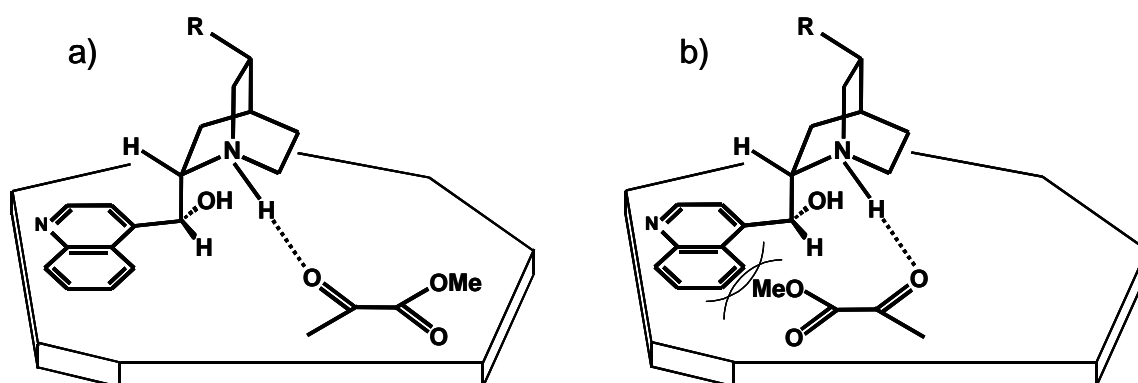


Abb. 7. Übergangszustand nach Baiker, der über eine Wasserstoffbrücke zwischen Ethylpyruvat und protoniertem Cinchonidin stabilisiert wird und zur Bildung von a) R-Methyllactat (energetisch begünstigt) bzw. b) S-Methyllactat (sterisch gehemmt) führt [87]

Die Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit wird durch die Stabilisierung des Übergangszustandes über die Wasserstoffbrücke hervorgerufen. Allerdings muß neben dieser Stabilisierung eine Adsorption auf der Katalysatoroberfläche ermöglicht werden. Das Vorhandensein des basischen Zentrums ist eine notwendige, aber nicht ausreichende Bedingung für die Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit, wie die Untersuchungen bei der Entwicklung von neuen Modifiern zeigten [57, 95].

Alle drei Modelle gehen von einer 1:1-Wechselwirkung von Modifier und Substrat aus, schreiben dieser spezifischen Wechselwirkung während der Hydrierung auf der

Platinoberfläche den Schlüssel der Enantiodifferenzierung zu und postulieren eine wasserstoffverbrückte Spezies aus adsorbierten Modifier und adsorbierten Substrat als Übergangskomplex. Nur die Vorstellung über die Herkunft des Wasserstoffs ist unterschiedlich. Während Baiker von der Protonierung des Cinchonidins durch das Lösungsmittel (Essigsäure) ausgeht [40], schlagen Wells und Blaser den dissoziativ adsorbierten Wasserstoff als H-Quelle vor. Allerdings wird die Übertragung des Protons aus dem Lösungsmittel besonders in Gegenwart von Essigsäure von Blaser nicht völlig ausgeschlossen [65]. In der Modellvorstellung von Wells wird der aktivierte Komplex aus Modifier und halbhydriertem Substrat gebildet, nach dem Modell von Blaser und Baiker hingegen aus protoniertem Modifier und Substrat.

Für alle Modellbetrachtungen wurde die Adsorption des Modifiers über das π -Elektronensystem parallel zur Platinoberfläche vorausgesetzt, was durch die Ergebnisse von H/D-Isotopenaustauschexperimente unterstützt wurde [82]. Zusätzlich zeigten ATR-IR- [96] und NEXAFS-Untersuchungen im Ultrahochvakuum [97] sowie Experimente mit einem Cinchonidinderivat, in dem die Adsorption des Modifiers über das freie Elektronenpaars des Chinolin-Stickstoffs durch eine Phenylgruppe in C-2'-Position blockiert wurde [98], daß von einer planaren Adsorption des Modifiers ausgegangen werden kann. Bei sehr hohen Modifierkonzentrationen wurde allerdings eine zunehmende Adsorption über das Chinuclidin-N-Atom gefunden [96, 99], welches das Absinken von Aktivität und Enantioselektivität, was bei hohen Konzentrationen experimentell beobachtet wurde [28, 65], erklären könnte.

Spektroskopische Untersuchungen zur Adsorption von Ethylpyruvat zeigten, daß diese stark von der Co-Adsorption des Wasserstoffs beeinflusst wird. Ohne H_2 adsorbiert Ethylpyruvat bevorzugt über die freien Elektronenpaare des Keton-Sauerstoffs [100], während in Anwesenheit von Wasserstoff der Winkel zwischen Molekülebene und Katalysatoroberfläche sinkt und eine Coexistenz von zwei unterschiedlich adsorbierten Spezies (über das freie Elektronenpaar des Keton-Sauerstoffs bzw. über das π -Elektronensystem) angezeigt wird [101]. Der Übergang zum flachen, π -gebundenen Ethylpyruvat, der sowohl für die Hydrierung der Ketogruppe nötig ist als auch für den enantiodifferenzierenden diastereomeren Übergangszustand vorausgesetzt wurde, gilt wegen der zusätzlichen Stabilisierung durch die Wasserstoffbrückenbindung zum Modifier als wahrscheinlich.

Im Gegensatz zu diesen Modellen steht der von Augustine et al. vorgeschlagene Reaktionsmechanismus, wonach die enantioselektive Hydrierung von Ethylpyruvat ausschließlich an Eck- und Adatomen der Pt-Oberfläche in der Nähe von einem

senkrecht über das freie Elektronenpaar des Chinolin-Stickstoffs adsorbierten Modifiermolekül stattfindet [62], grundsätzlich in Widerspruch zu einigen experimentellen Ergebnissen (eine Übersicht ist [102] zu entnehmen). Ebenso ist die Modellvorstellung von Margitfalvi und seinen Mitarbeitern, in der der Wechselwirkung zwischen Cinchonidin in seiner geschlossenen Konformation und Ethylpyruvat bereits in der Reaktionslösung die entscheidende Rolle für die Enantiodifferenzierung zugesprochen wird [103-105], nicht mit den Befunden mit Cinchonidinderivaten, welche in ihrer offenen Konformation über eine Etherbrücke sterisch fixiert wurden [106, 107], vereinbar. Diese Ergebnisse unterstützen die Bildung eines 1:1-Intermediats aus Substrat und Modifier, wie von Baiker bzw. Blaser und Mitarbeitern für die Reaktion in Essigsäure sowie von Wells et al. für die Umsetzung in neutralen Lösungsmitteln postuliert wurde. Folglich gelten diese Modellvorstellungen derzeit als am wahrscheinlichsten.

2.1.7 Probleme bei der Anwendung der chiral modifizierten Platinkatalysatoren

Für eine technische Anwendung ist neben der Aktivität und der Selektivität auch die Standzeit eines Katalysators von großer Bedeutung. Allerdings ist die fehlende Langzeitstabilität der chiral modifizierten Platinkatalysatoren ein großes Problem. Eine hohe Enantioselektivität kann bislang nur durch Zugabe von neuem Modifier vor jedem Hydrierzyklus [24, 25] bzw. durch Zusatz des Modifiers zur Substratlösung bei einem kontinuierlichen Einsatz [26, 27] gewährleistet werden.

Eine Ursache für den Verlust der Enantioselektivität liegt in der reversiblen Adsorption des Modifiers. Um die Auswaschung des chiralen Hilfsstoffs von der Katalysatoroberfläche zu verhindern, wurde ein funktionalisiertes Chinaalkaloid über eine Alkankette auf dem Träger eines Pt/SiO₂-Katalysators verankert [108]. Mit dem immobilisierten Modifier konnten bei Einsatz zur enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat vergleichbare Ergebnisse erreicht werden wie mit dem freien Chinaalkaloid. Allerdings führte die Wiederverwendung des Katalysators zum Absinken bzw. zum vollständigen Verlust der Enantioselektivität (1. Einsatz: 50 % ee, 2. Einsatz: 8 % ee und 3. Einsatz 0 % ee). Untersuchungen zum CHN-Gehalt zeigten, daß der Modifier auch nach dem dritten Einsatz weiterhin an die Trägeroberfläche gebunden ist und nicht ausgewaschen wurde, allerdings war er nicht mehr effektiv be-

züglich der Enantiodifferenzierung [108]. Diese Beobachtung wurde auf die gleichzeitige Hydrierung des Modifiers während der Umsetzung von Ethylpyruvat zurückgeführt, worin eine weitere Ursache für die schlechte Langzeitstabilität von diesem Katalysatorsystem liegt. Innerhalb weniger Minuten nach Reaktionsstart wird die Vinylgruppe im Cinchonidin vollständig reduziert [41, 51], welches allerdings keinen negativen Einfluß auf die Enantiodifferenzierung hat [30]. Jedoch wird im weiteren Verlauf auch das aromatische Ringsystem des Modifiers hydriert, was zu einer schlechteren Adsorption auf der Katalysatoroberfläche führt und die Abnahme der Enantioselektivität verursacht [30]. Eine genaue Kenntnis über die chemischen Veränderungen des chiralen Hilfsstoffs unter den Reaktionsbedingungen der Ethylpyruvathydrierung ist trotz der entscheidenden Bedeutung für die Enantiodifferenzierung bisher unbekannt.

2.2 Kolloide und ihre Anwendung in der Katalyse

Das Wort kolloidal (leimartig) leitet sich von *kolla* (griech.) = Leim ab, weil dieser, wie T. Graham 1860 erstmals feststellte, kolloidale Lösungen zu bilden vermag [109]. Im allgemeinen bezeichnet das Wort Kolloid aber keine Eigenschaft, sondern einen Zustand der Stoffe, die in charakteristischer Weise besonders fein verteilt sind. Da eine scharfe, physikalisch-chemisch definierte Abgrenzung zwischen kolloidalen und echten Lösungen ebensowenig existiert wie zwischen kolloidalen Lösungen und sich absetzenden Suspensionen, hat man das kolloidale Gebiet durch konventionelle Grenzen festzulegen versucht (Tabelle 1). Demnach besitzen die kolloidalen Teilchen eine charakteristische Größe zwischen 1 nm und etwa 1 µm, was Atomanisammlungen mit etwa 10^3 - 10^9 Atomen entspricht [110, 111].

Die strukturbestimmenden Eigenschaften wie z. B. eine große Anzahl von Oberflächenatomen oder bestimmte elektronische Eigenschaften können sich deutlich von denen von Molekülen oder Atomen, die dem Kolloidteilchen zugrunde liegen, aber auch von denen der entsprechenden Festkörper unterscheiden. Der kolloidale Zustand ist also weder als homogen (einhellig) noch als heterogen (mehrpellig) im Sinne der physikalisch-chemischen Phasenlehre anzusehen [110, 111].

Tabelle 1: Abgrenzung der Dimensionen des kolloiddispersen Zustandes von denen kleinerer Moleküle und grober Diskontinuitäten [aus 110]

Gebiet definierter Größenordnungen	Heterogene Systeme, grobe Diskontinuitäten		Kolloide: 1 nm – 1 µm		Homogene Systeme, kleine Moleküle, Ionen	
Beispiel	Makroemulsionen, Dispersionen		Metallsole, Biokolloide, Mizellen, Mikroemulsionen		Wasser, Benzin	
optischer Auflösungsbereich	Lupe	Mikroskop	Ultra-mikroskop	Elektronen-mikroskop		

m

10⁻³

10⁻⁴

10⁻⁵

10⁻⁶

10⁻⁷

10⁻⁸

10⁻⁹

10⁻¹⁰

1 mm

100 µm

10 µm

1 µm

100 nm

10 nm

1 nm

1 Å

Entsprechend ihrer Mittelstellung zwischen echten Lösungen und grobdispersen Systemen lassen sich kolloidale Lösungen entweder durch Teilchenverkleinerung grober Verteilungen (Dispersionsmethode) oder durch Teilchenvergrößerung molekulardispers gelöster Stoffe (Kondensationsmethode) herstellen. Bei den Dispersionsmethoden erfolgt die Verkleinerung makro- bzw. mikroskopischer Objekte auf eine kolloidale Größe durch Verfahren wie Mahlen oder Homogenisieren z. B. in sogenannten Kolloidmühlen, durch Gleichstromzerstäubung von Silber-, Gold-, Platin- oder Kupferdraht im Lichtbogen unter Wasser oder mittels Ultraschall. Bei den Kondensationsmethoden wird eine Aggregation atomarer bzw. kleinmolekularer Ausgangsmaterialien auf kolloidale Abmessungen durch chemische Aggregation oder Kondensation beim Auftreffen auf eine Oberfläche erreicht. Bei beiden Methoden muß die „Kolloidisierung“ durch geeignete Maßnahmen rechtzeitig zum Stillstand gebracht werden, damit die Teilchen die gewünschte Größe erhalten. Dabei ist zu- meist auch eine einheitliche Partikelgrößenverteilung erwünscht. Dies kann durch Reduktion von Metallverbindungen in Lösung realisiert werden. Bei diesem Verfahren läßt sich im Vergleich zu Dispersionsmethoden durch die Einstellung der Reaktionsbedingungen die durchschnittliche Teilchengröße in bestimmten Grenzen recht einfach variieren. Sie ist in der Praxis deshalb die gebräuchlichere Methode [110, 111].

Grundsätzlich werden kolloiddisperse Systeme nach der Stabilität ihres Zustands in makromolekulare Lösungen und Assoziationskolloide einerseits und Dispersionskolloide andererseits eingeteilt. Polymerlösungen und Assoziationskolloide sind

thermodynamisch stabil. Dispersionskolloide, zu denen die in dieser Arbeit verwendeten Platinkolloide gehören, sind während ihrer Entstehung oder Herstellung zunächst instabil und bedürfen einer Stabilisierung, da sie Prozessen wie Alterung oder Agglomeration unterworfen sind. Diese Stabilisierung kann entweder auf elektrostatischem oder sterischem Weg erfolgen [110, 112, 113].

Die elektrostatische Stabilisierung kolloidaler Teilchen erfolgt durch Adsorption von Ionen auf der meist geladenen Oberfläche der Dispersionskolloide. Diese Adsorption führt zur Bildung einer elektrochemischen Doppelschicht, wodurch die kolloidalen Teilchen untereinander abgestoßen werden. Neben diesen abstoßenden Kräften wirken zwischen den kolloidalen Teilchen aber auch anziehende VAN DER WAALS-Kräfte mit nur kurzer Reichweite. Die Stabilisierung solcher Systeme wird durch das Wechselspiel dieser interpartikulären Wechselwirkungen bestimmt und wird theoretisch durch die DLVO-Theorie (nach Derjagin, Landau, Verwey und Overbeek) in Form von Potential-Abstandsfunktionen beschrieben [110-113].

Eine sterische Stabilisierung wird durch Zusatz von geeigneten adsorbierbaren, amphiphilen Substanzen wie beispielsweise Polymeren [114, 115], Liganden [116] oder Tensiden [117-120] erreicht. Mechanistisch kann dieser Stabilisierungsvorgang als eine Anlagerung der großen Moleküle mit entsprechender Funktionalität an der Grenzschicht hydrophobes Metall/hydrophiles Dispersionsmittel angesehen werden, wodurch die Ausbildung einer sterischen Barriere erfolgt. Die Annäherung zweier Kolloidteilchen bis auf einen Abstand, bei dem anziehende VAN DER WAALS-Kräfte wirksam werden und eine Agglomeration der Kolloide erfolgt, ist somit erschwert bzw. nicht möglich. Sterisch große Stabilisatoren wie z. B. Hochpolymere stellen u. a. auch aus diesem Grund die effektivsten Stabilisatoren dar [121, 122].

Da kolloidale Übergangsmetalle eine Grenze zwischen dem molekularen Zustand mit seinen diskreten Energieniveaus und dem echten metallischen Zustand mit seinen typischen makroskopischen Eigenschaften bildet, sind sie nicht nur für Physiker und Materialwissenschaftler von großem Interesse. Besonders in der Katalysatorforschung haben die fein verteilten Übergangsmetalle mit Partikelgrößen im Nanometerbereich aufgrund ihrer hohen Anzahl von Oberflächenatome eine große Bedeutung [123]. Viele Arbeiten konzentrieren sich dabei einerseits auf die Entwicklung geeigneter Syntheseverfahren zur Herstellung der Übergangsmetallkolloide, andererseits auf die

Charakterisierung der in Abhängigkeit der Herstellungsbedingungen erhaltenen Nanosole hinsichtlich Partikelgröße, Stabilität und katalytischer Eigenschaften in verschiedenen chemischen Reaktionen wie Hydrierungen [119, 124], Oxidationen [125] und C-C-Verknüpfungsreaktionen [126, 127]. In mehreren Fällen wurde ein Einfluß des verwendeten Stabilisators auf die katalytische Selektivität [128-130] beobachtet.

Von Bönemann und seinen Mitarbeitern wurde durch die Synthese chiral stabili-
sierter Metallkolloide eine stereochemische Kontrolle bei der Hydrierung von α -Ketoestern erreicht. Die Reduktion einer wäßrigen Platinsalzlösung mit Ameisensäure in Anwesenheit eines chiralen Moleküls wie z. B. des Alkaloids 10,11-Dihydrocinchonidin führte zu einem neuen Typ eines chiralen Katalysators, der erfolgreich zur enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat eingesetzt werden konnte. Dabei übernimmt das Alkaloid nicht nur die Funktion des Stabilisators des Platinkolloids, sondern induziert gleichzeitig eine Enantioselektivität bei der Hydrierreaktion (Abb. 8) [45, 46].

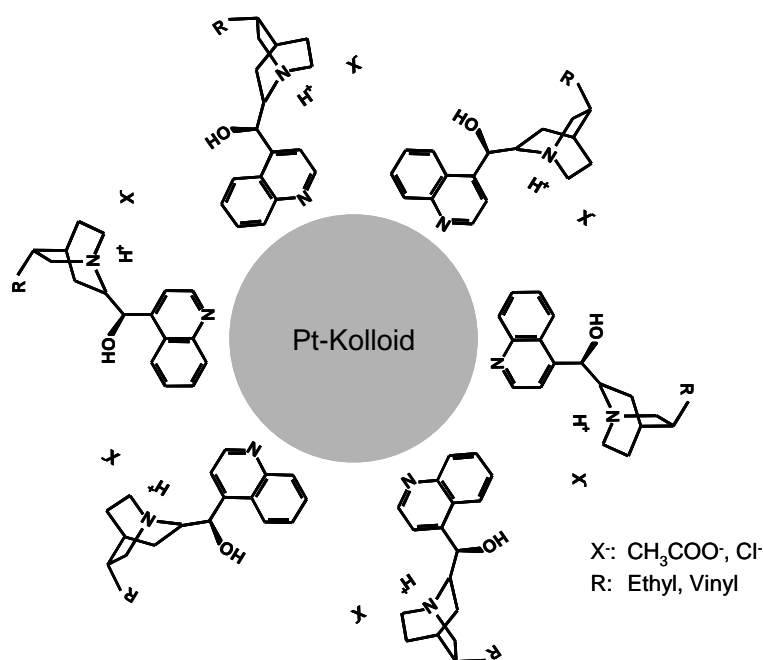


Abb. 8. Schematische Darstellung des Chinaalkaloid stabilisierten Platinkolloids [aus 45]

Durch Variation des molaren Verhältnisses von Platin zu Alkaloid ist es möglich, die Partikelgröße der Metallkolloide im Bereich zwischen 1,2 und 4 nm gezielt einzustellen. Die chiral stabilisierten Platinkolloide lassen sich auf Aktivkohle sowie auf

Siliciumdioxid adsorptiv fixieren, wobei die stabilisierende Schutzschicht auf der Metalloberfläche teilweise erhalten bleibt [45, 46, 131].

2.3 Heterogenisierung chiraler Übergangsmetallkatalysatoren

Der steigende Bedarf an chiralen Produkten im Arzneimittelsektor, aber auch im Bereich der Duft- und Geschmacksstoffe sowie in der Agrarchemie, führte zur Entwicklung von industriellen Prozessen, in denen bevorzugt stöchiometrische oder katalytische asymmetrische Reaktionen angewendet werden [132]. Zur Zeit sind homogene Metallkomplexe mit chiralen Liganden die am häufigsten genutzten und vielseitigsten enantioselektiven Katalysatoren. Mit ihnen ist die Kontrolle der Stereoselektivität deutlich leichter als mit Heterogenkatalysatoren [133, 134].

Allerdings rückt bei der Integration der Metallkomplexe in Prozesse der chemischen Industrie die Frage nach Abtrennung und Wiederverwendung des teuren katalytischen Materials in den Vordergrund [135]. Aus diesem Grund wurden zahlreiche Strategien für die Heterogenisierung oder Immobilisierung der Metallkomplexe entwickelt, um die Vorteile von leichter Abtrennbarkeit und Rückhaltung der heterogenen Katalysatoren mit der hohen Aktivität und Selektivität der homogenen zu kombinieren. Für eine technische Nutzung der heterogenisierten enantioselektiven Katalysatoren müssen allerdings einige generelle Anforderungen erfüllt werden [12, 136]:

- Die Präparationsmethode sollte einfach, effizient und allgemein anwendbar sein.
- Die katalytischen Eigenschaften des heterogenisierten Metallkomplexes sollten vergleichbar oder sogar besser sein als die des freien Katalysators.
- Die Abtrennung des teuren Katalysators sollte durch einfache Techniken wie z. B. Filtration möglich sein, wobei mehr als 95 % des katalytischen Materials zurückgehalten werden sollten.
- Das Metall-Leaching, d. h. der Verlust der aktiven Komponente, sollte minimal sein, da eine Kontaminierung der Produkte zum Teil sehr hohe Aufarbeitungskosten verursacht [137].
- Eine Wiederverwendung des Katalysators sollte ohne Einbußen der Aktivität möglich sein.
- Der Träger, an den das katalytische Material gebunden ist, sollte chemisch inert (z. B. lösungsmittelstabil) sowie thermisch und mechanisch stabil sein. Außerdem sollte er in reproduzierbarer Qualität bezüglich Textur und Reinheit käuflich erhältlich sein.

In Abb. 9 sind die verschiedenen Strategien zur Heterogenisierung von homogenen Übergangsmetallkomplexen schematisch dargestellt [138]. Dabei ist die kovalente Anbindung der Liganden an einen Träger zur Zeit die wichtigste und gebräuchlichste Methode und im allgemeinen auch die erfolgreichste [12, 138]. Der Metallkomplex wird in der Regel erst nach der Anbindung des Liganden geformt. Um eine Dissoziation von Metall und Liganden und somit ein Metall-Leaching in die Reaktionslösung zu verhindern, werden bevorzugt bi- oder polydentale Liganden eingesetzt (z. B. bidentale Phosphin- oder Aminoliganden). Die Verwendung von geeigneten bifunktionalen Linkern oder Spacergruppen [139-142] bewirkt, daß der Verankerungspunkt des Liganden weit entfernt vom katalytisch aktiven Zentrum ist, damit die optimale Konformation des Metallkomplexes so wenig wie möglich sterisch verändert wird. Sowohl organische Polymere (z. B. Polystyrol [143-149]) als auch anorganische Feststoffe (z. B. Silicamaterialien [150-154]) sind für die kovalente Fixierung des Metallkomplexes geeignet, allerdings beeinflussen die Eigenschaften des Trägers (chemische Zusammensetzung, Porösität, Vernetzungsgrad etc.) meist die katalytischen Leistungen [153]. Die kovalente Anbindung des Liganden erfolgt zum einen über eine reaktive Gruppe des Trägers (Grafting) [141, 150-155], was zum Vorteil hat, daß die Trägereigenschaften wie Löslichkeit, Quellverhalten, Partikelgröße, Abtrennbarkeit und Reinheit bereits im Voraus bestimmt werden können. Zum anderen kann durch Co-Polymerisation des entsprechend funktionalisierten Liganden mit einem geeigneten Monomer der Metallkomplex auf dem Träger fixiert werden [142-149, 156-158]. Diese Methode hat allerdings den Nachteil, daß die Eigenschaften des resultierenden Polymers schwer vorauszusagen und ebenso schlecht zu kontrollieren sind. Außerdem ist eine unerwünschte Polymerisation während der Synthese oder während der Lagerung des funktionalisierten Liganden nicht ausgeschlossen. Generell stellt bei der Heterogenisierung mittels kovalenter Anbindung der Bedarf an funktionalisierten Liganden einen entscheidenden Nachteil dar. Neben der Synthese erfordert meist auch die Aufreinigung der Liganden oft einen sehr großen präparativen Aufwand. Allerdings ist der Metallkomplex über eine feste Bindung auf dem Träger fixiert, so daß kein Leaching des teuren Liganden auftritt [12, 138].

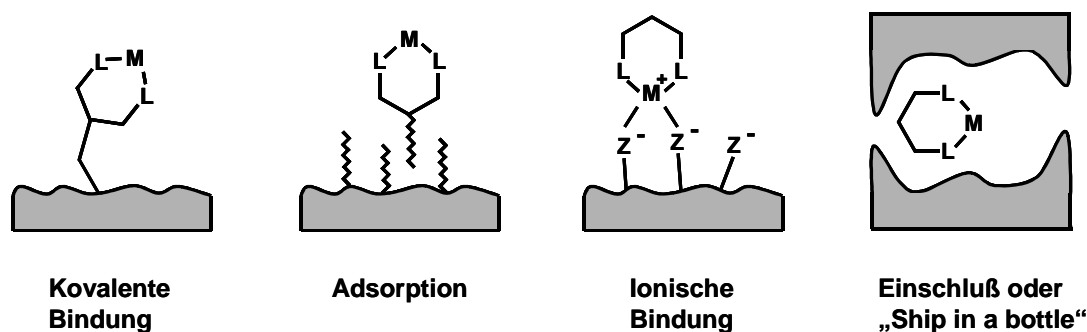


Abb. 9. Schematische Darstellung der verschiedenen Heterogenisierungsmethoden für homogene Übergangsmetallkomplexe [aus 138]

Sowohl für die Heterogenisierung mittels Adsorption [159] als auch für die ionische Anbindung [160-164] (z. B. an Ionenaustauschmaterialien) werden keine speziell funktionalisierten Liganden benötigt, wodurch die Präparation der Katalysatoren sehr stark vereinfacht wird. Meist reicht eine einfache Imprägnierungsprozedur aus. So konnte beispielsweise ein kationischer Rhodiumdiphosphinkomplex erfolgreich über elektrostatische Kräfte an ein anionisches Harz gebunden und dadurch bis zu 20mal mit geringem Leaching eingesetzt werden [160, 161]. Leider beeinträchtigt die konkurrierende Adsorption von Substrat, Lösungsmittel bzw. Salzen den Einsatz dieser eigentlich eleganten Strategie der Immobilisierung [12, 138].

Bei der Heterogenisierung durch Einschluß ist die Größe des Metallkomplexes wichtiger als spezifische Adsorptionswechselwirkungen. Generell werden zwei verschiedene Präparationsmethoden unterschieden. Das erste Verfahren, die sogenannte „Ship in a bottle“-Technik, basiert darauf, daß der Katalysator innerhalb eines wohldefinierten Käfigs eines porösen Trägers (z. B. Zeolithe) aufgebaut wird [165-169]. Bei der anderen Methode wird eine anorganische Sol-Gel-Matrix [170] oder ein organisches Polymernetzwerk [171-175] um den präformierten Metallkomplex herum aufgebaut. Ein Leaching des Katalysators hängt vor allem von der Größe der Poren, der Löslichkeit des Komplexes und vom Quellverhalten des Polymers ab. Problematisch bei Einsatz der eingeschlossenen Katalysatoren ist der nicht nur bei großen Substratmolekülen auftretende, unzulängliche Stofftransport innerhalb der Matrix aufgrund der geringen Porengröße, die jedoch für die Immobilisierung des Metallkomplexes nötig ist.

Eine weitere Methode zur Rückhaltung von Komplexkatalysatoren ist ihr Einsatz in zwei nicht miteinander mischbaren Flüssigkeiten [176-178]. Durch diese Reaktionsführung ist eine einfache Abtrennung des Katalysators von der Reaktionslösung bzw. von den Produkten möglich. Diese Strategie der Zweiphasenkatalyse erlangte bereits technische Bedeutung (z. B. Ruhrchemie-Rhône-Poulenc-Verfahren [179-181], SHOP-Prozeß [111, 182, 183]). Ein ähnliches System stellen die SAP-Katalysatoren (supported aqueous-phase) [184-188] dar. Es basiert darauf, daß ein dünner Film eines wasserlöslichen Metallkomplexes auf der Oberfläche eines stark porösen hydrophilen Trägers adsorbiert ist. Die katalytische Reaktion findet an der Phasengrenze zwischen dem Wasserfilm und einem organischen Lösungsmittel, in dem das Substrat gelöst ist, statt. Erfolgreich konnte diese Methode bereits für Hydroformylierungen, Oxidationen und asymmetrische Hydrierungen angewendet werden, wobei neben Wasser auch andere hydrophile Flüssigkeiten wie z. B. Glycole eingesetzt wurden.

Die Ergebnisse, die in den letzten zwei Dekaden publiziert wurden, zeigen, daß die Idee der Heterogenisierung prinzipiell funktioniert. Jedoch ist die Realität weitaus komplizierter und komplexer. Die Anbindung der homogenen Katalysatoren an einen Träger führte leider oft zu einer unvorhersagbaren Veränderung der katalytischen Eigenschaften [143]. Ursache hierfür ist zum einen die Wechselwirkung zwischen den funktionellen Gruppen des Trägers und dem Metallzentrum. Zum anderen kann die starre, vorgeformte Konformation und geringe Flexibilität des Trägers verhindern, daß der chirale Metallkomplex seine für die hohe Selektivität nötige optimale Geometrie einnehmen kann. Außerdem kann die Anbindung des Katalysators an einen festen Träger zur sogenannten „Site-Isolation“ [140] führen, d. h. unterschiedliche aktive Zentren können nicht mehr miteinander in Kontakt treten und dadurch ihre Aktivität verlieren. Zusätzliche Probleme, wie beispielsweise das Metall-Leaching und die unzureichende Stabilität des Katalysators, zeigen, daß sich die positiven Eigenschaften von zwei katalytischen Systemen nicht einfach addieren lassen. Eine Immobilisierungsmethode muß sehr sorgfältig für jeden Metallkomplex, für jeden Träger und für jede Reaktion, die katalysiert werden soll, angepaßt werden [12, 138, 189, 190].

Im Bereich der Biokatalyse wird schon sehr lange mit heterogenisierten Systemen gearbeitet, wobei der Einschluß bzw. die Verkapselung von Enzymen, ganzen Zellen

oder anderem biologischen Nutzmaterial das beliebteste Immobilisierungsverfahren darstellt [191]. Als Verkapselungsmatrizes werden in der Regel polymere organische Materialien verwendet, die die Fähigkeit zur Bildung von Gelen besitzen, da Gele aufgrund des hohen Flüssigkeitsgehalts (oft > 90 % [111]) und der Möglichkeit des dreidimensionalen Stofftransports weitaus bessere Diffusionseigenschaften als poröse keramische Materialien aufweisen [192]. Neben natürlichen (z. B. Agar, Alginat, Gelatine, Pektinat oder κ -Carrageenan) und chemisch modifizierten Biopolymeren (wie Carboxymethylcellulose oder Sulfoethylcellulose) kommen auch synthetische Polymere (beispielsweise Acrylamid, Polyurethan oder Polyvinylalkohol (PVA)) zum Einsatz [193-195]. Im Gegensatz zur Kopplung an feste Träger treten bei dieser Heterogenisierungsmethode normalerweise keine Bindungsreaktionen der Matrix mit den Biokatalysatoren auf, wodurch dieses Verfahren besonders gut für die Immobilisierung lebender Organismen geeignet ist [196].

Eine weit verbreitete Technik, Biokatalysatoren in ein Polymernetzwerk einzuschließen, ist die sehr einfache Methode der ionotropen Gelbildung ionischer Polymere [197]. Die Gelierung erfolgt schlagartig beim Einbringen einer wäßrigen Polyelektrolytlösung, die das biologische Nutzmaterial enthält, in eine Lösung mit multivalenten Gegenionen (z. B. die ionotrope Gelbildung von Alginat mit Calciumionen [198-199]). Die Möglichkeit, daß ein ionisch funktionalisierter chemischer Katalysator als Gegenion für einen Polyelektrolyten eingesetzt wird, wurde bisher noch nicht untersucht.

3 Experimenteller Teil

3.1 Enantioselektive Hydrierung von Ethylpyruvat

3.1.1 Aufbau der Hydrierapparatur

Alle Aktivitäts-, Enantioselektivitäts- und Langzeituntersuchungen der Katalysatoren wurden in der Hydrierapparatur durchgeführt, deren Aufbau in Abb. 10 schematisch dargestellt ist.

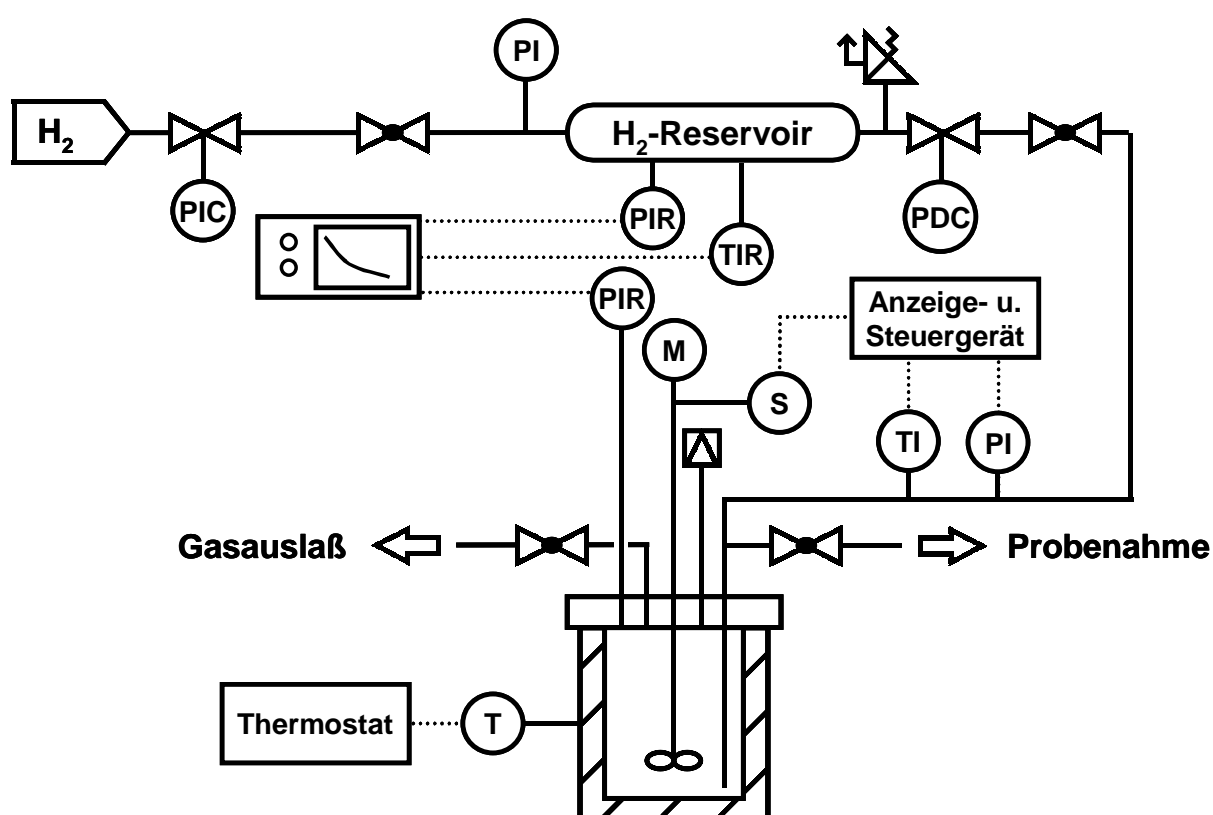


Abb. 10. Schematische Darstellung der Hydrierapparatur

Der verwendete Hochdruckreaktor (Minireaktor Serie 4560, Parr Instruments, Mobile, Illinois, USA) bestand aus einem thermostatisierbaren 300 ml Doppelwandgefäß aus Edelstahl mit einem Gaseintragsrührer, der über eine Magnetkuppung mit einem drehzahlregulierten Rührmotor (0-1700 U/min) verbunden war (Abb. 11). Die Temperatur konnte mit einem eingebauten Thermoelement direkt in der Reaktionslösung gemessen werden. Mit Hilfe eines Thermostaten (F25, Julabo, Seelbach) wurde die Temperatur während der Reaktion konstant gehalten. Eine Probenahme

zur Kontrolle des Reaktionsfortschritts war über ein in die Reaktionslösung tauchendes Saugrohr möglich. Das Gaseinlaßventil wurde mit einer 500 ml Hochdruckbürette (Parr Instruments, Mobile Illinois, USA) verbunden, die als Wasserstoffreservoir diente. Bei einem Absinken des Drucks im Reaktor wurde der durch die katalytische Reaktion verbrauchte Wasserstoff über ein automatisches Differenzdruck-Regelventil aus der Bürette nachgeliefert, wodurch der H_2 -Druck im Reaktor stets konstant gehalten wurde. Der Druckabfall und die Temperatur in der Hochdruckbürette wurden während der Reaktion permanent gemessen und in vorgegebenen Zeitintervallen registriert (Drucksensor GMS 70BAE mit Meßgerät GMH 3110 und Aufnahmesoftware GSOF 3000, Greisinger, Regenstauf). Auf diese Weise konnte der Reaktionsverlauf verfolgt werden. Diese Daten wurden anschließend für die Bestimmung der Katalysatoraktivität verwendet.



Abb. 11. Foto von der verwendeten Hydrierapparatur bestehend aus Hochdruckreaktor (rechts im Vordergrund, Anzeige und Steuergerät (links im Vordergrund) und der Hochdruckbürette (links im Hintergrund)

Zum Schutz vor aggressiven Medien (z. B. Essigsäure) konnte ein speziell für den Autoklaven angepaßter Glaseinsatz im Stahlmantel des Reaktors plaziert werden. Die Reaktion erfolgte in diesem Glasliner unter sonst identischen Bedingungen. Für die Rückhaltung des makroskopischen Katalysatormaterials wurde ein Katalysator-korb (Maschenweite: 0,5 mm, Parr Instruments, Mobile, Illinois, USA) benutzt, der ebenfalls speziell für diesen Reaktortyp angefertigt wurde.

3.1.2 Reaktionsbedingungen und Versuchsdurchführung

Sofern nicht anders angegeben, wurden für die enantioselektive Hydrierung von Ethylpyruvat folgende allgemeine Reaktionsbedingungen eingehalten:

- Katalysatormenge (freier Katalysator): 0,2 g 5 % Pt/Al₂O₃ (E 4759, Engelhard, Rom, Italien)
- Katalysatormenge (Kolloid): variabel
- Katalysatormenge (heterogenisiert): variabel
- Modifizermenge (freier Katalysator): 40 mg Cinchonidin
- Lösungsmittelmenge: 70 ml (freier Katalysator und Kolloid)
150 ml (heterogenisiert)
- Eduktmenge: 10 ml (0,09 mol) Ethylpyruvat
- Temperatur: 20 °C
- H₂-Druck: 60 bar
- Rührerdrehzahl: 1500 U/min

Der Autoklav wurde mit dem Katalysator, ggf. dem Modifier, dem Lösungsmittel und dem Substrat (Ethylpyruvat) befüllt und verschlossen. Das Gesamtflüssigkeitsvolumen betrug bei Einsatz des freien Katalysators bzw. des chiral stabilisierten Platinkolloids immer 80 ml. Bei Verwendung der heterogenisierten Katalysatorpartikel hingegen war eine größere Menge an Lösungsmittel (160 ml) erforderlich, um das gesamte Katalysatormaterial vollständig zu bedecken, da es im Katalysatorkorb eingesetzt wurde. In der Regel wurde der Reaktor zweimal mit Wasserstoff gespült und auf 20 °C temperiert. Anschließend wurde er auf den Reaktionsdruck von 60 bar gebracht. Nach Erreichen von Druck- und Temperaturkonstanz im System wurde die Reaktion durch Einschalten der Rührung gestartet. Da bei dieser Dreiphasenreaktion der Stofftransport eine entscheidende Rolle spielt, wird die Hydrierung erst mit Beginn der effektiven Vermischung der Reaktanden durch den Start des Rührvorgangs

ermöglicht. Die Rührgeschwindigkeit betrug bei allen Untersuchungen 1500 U/min, so daß eine Massentransportlimitierung des Wasserstoffs von der Gas- in die Flüssigphase ausgeschlossen werden konnte [200]. Die Druck- und Temperaturänderungen in der Bürette während der Reaktion wurden von einem Computer bzw. Schreiber aufgezeichnet und für die Bestimmung der Katalysatoraktivität benutzt. Am Ende der enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat, was am Erreichen einer Druckkonstanz in der Bürette zu erkennen war, wurde das Rührwerk wieder abgeschaltet und der Autoklav belüftet. Danach wurde eine Probe (2 ml) der Reaktionsmischung mittels eines 0,2 µm PTFE-Spritzenfilters (Roth, Karlsruhe) vom Katalysator abgetrennt und in ein Probenfläschchen für die Analyse zur Bestimmung von Umsatz und Enantioselektivität gefüllt.

3.1.3 Durchführung der Langzeitversuche

Die Langzeituntersuchungen sind in Form von mehrfach aufeinanderfolgender Batch-Einsätze der Katalysatoren durchgeführt worden. Dazu wurde der freie Katalysator bzw. das chiral stabilisierte Platinkolloid nach Abbruch der enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat bei einem bestimmten Umsatz (70 % bzw. Vollumsatz) nicht von der Reaktionslösung abgetrennt, sondern es wurde lediglich soviel Substrat zugegeben, daß wieder 0,09 mol Ethylpyruvat in der Reaktionslösung vorlagen (Bestimmung des Umsatzes durch GC-Messung). Danach wurde die Reaktion, sofern nicht anders angegeben, ohne Zugabe von Cinchonidin bzw. weiterem Lösungsmittel bei sonst gleichen Reaktionsbedingungen erneut gestartet.

Im Gegensatz dazu wurde der heterogenisierte Katalysator nach Ende der Hydrierung von der Reaktionslösung abgetrennt, gewaschen und in neuem Lösungsmittel und mit frischem Edukt wieder eingesetzt. Auch hier erfolgte keine Zugabe von neuem Modifier.

3.1.4 Bestimmung der Katalysatoraktivität

Die in dieser Arbeit angegebenen Katalysatoraktivitäten wurden ausschließlich aus den Messungen des Druckabfalls und der Temperatur in der Hochdruckbürette während der enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat bestimmt. Aus diesen Daten konnte über die ideale Gasgleichung bzw. die Stöchiometrie der Reaktion der Wasserstoffverbrauch bzw. die umgesetzte Stoffmenge des Substrats in Abhängigkeit von der Reaktionszeit berechnet werden (Gleichung 1).

$$n_t = n_0 - \frac{V}{R \cdot T} \cdot (p_0 - p_t) \quad (1)$$

- mit:
- n_t : Stoffmenge an Ethylpyruvat zum Reaktionszeitpunkt t
 - n_0 : Stoffmenge an Ethylpyruvat bei Reaktionsbeginn (immer 0,09 mol)
 - V : Volumen der Hochdruckburette (500 ml)
 - R : universelle Gaskonstante ($8,3144 \text{ JK}^{-1}\text{mol}^{-1}$)
 - T : Temperatur in der Hochdruckburette
 - p_0 : H_2 -Druck in der Hochdruckburette bei Reaktionsbeginn
 - p_t : H_2 -Druck in der Hochdruckburette zum Reaktionszeitpunkt t

In Abb. 12 ist eine typische Hydrierkurve dargestellt. Die katalytische Aktivität ($\text{g EP}/(\text{h} \cdot \text{g}_{\text{Kat}})$ bzw. $\text{g EP}/(\text{h} \cdot \text{g}_{\text{Pt}})$ bei Einsatz von kolloidalem Platin) wurde aus der Steigung der Hydrierkurve zu Beginn der Reaktion bis zu einem Umsatz von ungefähr 30 % bestimmt (Anfangsreaktionsgeschwindigkeit) [23, 201]. In diesem Bereich der Reaktion besteht ein linearer Zusammenhang zwischen dem Druckabfall und der Reaktionszeit. Der Druckverlust bis zur Sättigung der Reaktionslösung mit Wasserstoff während der ersten Sekunden nach Einschalten der Rührung wurde nicht in die Auswertung mit einbezogen.

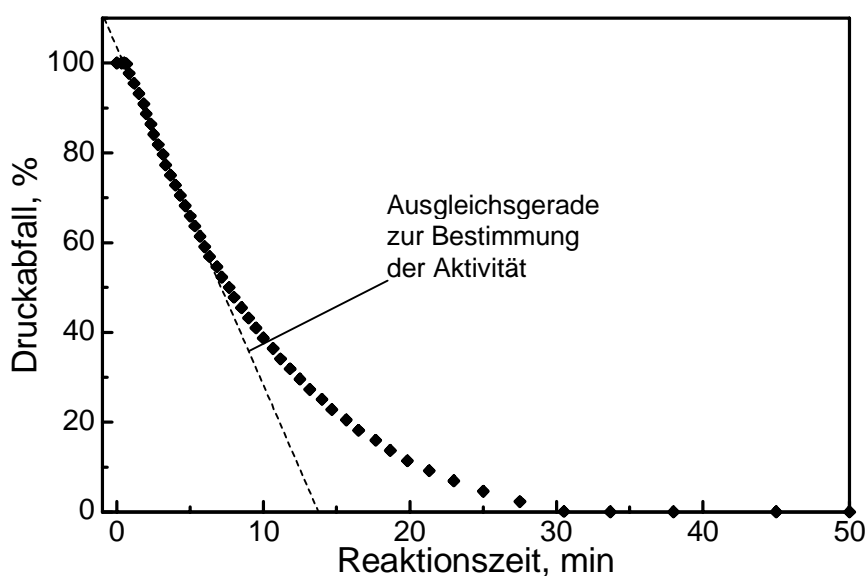


Abb. 12. Beispiel einer typischen Hydrierkurve, aus deren Anfangssteigung die katalytische Aktivität bestimmt wurde

3.2 Analytische Methoden

3.2.1 Bestimmung von Enantiomerenüberschuß und Umsatz mittels GC

Die quantitative Analyse der einzelnen Hydrierreaktionen erfolgte mit einem Gaschromatographen und einem FID als Detektor. Für die Trennung des Edukts und der beiden enantiomeren Produkte R- und S-Ethyllactat wurde eine chirale Kapillarsäule verwendet. Der Einsatz dieser Säule ermöglicht eine direkte gaschromatographische Enantiomerentrennung, ohne daß eine vorherige Derivatisierung der Reaktionsprodukte erforderlich ist [202]. In Tabelle 2 sind die für die Quantifizierung des Edukt/Produkt-Gemisches wichtigen Bedingungen aufgelistet, ein Beispielchromatogramm ist in Abb. 13 dargestellt.

Tabelle 2: Spezifikationen der GC-Analytik für die enantioselektive Hydrierung von Ethylpyruvat

Gerät	GC 14A und Autosampler AOC-17, Shimadzu, Duisburg
Trennsäule	Chiraldex B-PM (Permethy- β -Cyclodextrin/Polysiloxan); 30 m x 0.25 mm, Astec, Whippany, New Jersey, USA
Injektor	split/splitless
Injektortemperatur	220 °C
Splitverhältnis	1:100
Injektionsvolumen	0,5 μ l (25 μ l des Produktgemisches in 1 ml Lösungsmittel)
Trärgas	Wasserstoff 5.0, Vordruck 10 kPa, 90 ml/min
Temperaturprogramm	70 °C, 7 min \rightarrow 10 °C/min bis 150 °C \rightarrow 2 min (Ausheizen)
Detektor	FID (H ₂ /Luft)
Detektortemperatur	230 °C
Auswertung	PC, Software: GC 10, Shimadzu, Duisburg
Retentionszeiten	Ethylpyruvat 3,9 min, R-Ethyllactat 5,1 min, S-Ethyllactat 5,7 min

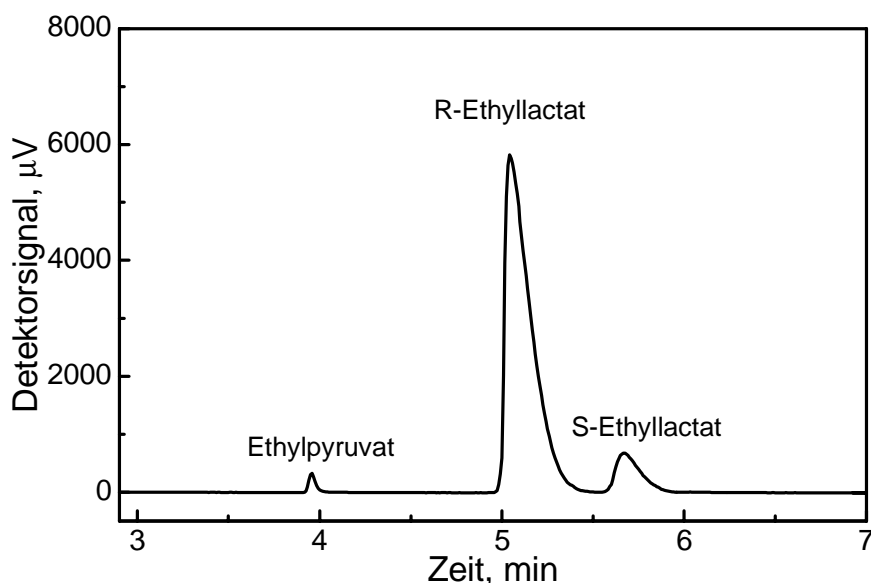


Abb. 13. Beispielchromatogramm der GC-Analytik

Die durch Integration erhaltenen Peakflächen sind proportional zu den injizierten Stoffmengen. Die Konzentrationen der Enantiomere bzw. der Enantiomerenüberschuß, ausgedrückt als ee von R-Ethyllactat, kann somit direkt aus den Peakflächen der jeweiligen Substanzen nach Gleichung 2 berechnet werden.

$$ee = \frac{\text{Fläche (R)} - \text{Fläche (S)}}{\text{Fläche (R)} + \text{Fläche (S)}} \cdot 100\% = \frac{[R] - [S]}{[R] + [S]} \cdot 100\% \quad (2)$$

mit: Fläche (R): Peakfläche des R-Enantiomers bei 5,1 Minuten
 Fläche (S): Peakfläche des S-Enantiomers bei 5,7 Minuten
 [R]: Konzentration des R-Enantiomers
 [S]: Konzentration des S-Enantiomers

Die Berechnung des Umsatzes U erfolgte nach Gleichung 3 ebenso direkt mit den entsprechenden Peakflächen. Dabei wurde berücksichtigt, daß die Summe der Stoffmengen von Ethylpyruvat, R-Ethyllactat und S-Ethyllactat am Reaktionsende der Stoffmenge des Ethylpyruvats n_0 bei Reaktionsbeginn entspricht. Dabei ist n_e die Stoffmenge von Ethylpyruvat am Reaktionsende. Wie Voruntersuchungen mit Verdünnungsreihen gezeigt haben, trifft diese Annahme für Umsätze über 90% zu. Für

kleinere Werte wurde eine Kalibrierkurve mit Standards im Bereich von 1-10 g/l erstellt.

$$X = \frac{\text{Fläche (EP)}}{\text{Fläche (R)} + \text{Fläche (S)} + \text{Fläche (EP)}} \cdot 100 \% = \left(1 - \frac{n_e}{n_0}\right) \cdot 100 \% \quad (3)$$

mit:	X:	Umsatz
	Fläche (EP):	Peakfläche des Ethylpyruvats bei 3,9 Minuten
	Fläche (R):	Peakfläche des R-Enantiomers bei 5,1 Minuten
	Fläche (S):	Peakfläche des S-Enantiomers bei 5,7 Minuten
	n_e :	Stoffmenge an Ethylpyruvat zum Reaktionsende
	n_0 :	Stoffmenge an Ethylpyruvat bei Reaktionsbeginn

Die in Kap. 4 diskutierten Hydrierversuche führten in der Regel zu Umsätzen von 100 %. Deshalb werden nur bei signifikant unvollständigen Umsätzen ($X \leq 99 \%$) die entsprechenden Werte angegeben.

Jede Probe wurde dreimal eingespritzt und analysiert, um eventuelle Schwankungen des Gerätes zu umgehen. Die dabei auftretende Standardabweichung für den Enantiomerenüberschuß betrug normalerweise weniger als 0,5 %.

3.2.2 Bestimmung der Cinchonidinderivate mittels GC/MS

Die Alkaloidderivate, die durch Hydrierung von Cinchonidin während der katalytischen Umsetzung von Ethylpyruvat in Essigsäure bzw. Cyclohexan entstanden, wurden mittels GC/MS-Messung quantitativ bestimmt. Dafür wurde die Reduktion von Ethylpyruvat zu verschiedenen Reaktionszeitpunkten durch Abschalten des Rührwerks gestoppt und die Reaktionslösung vom Platinkatalysator abgetrennt. Vor der GC/MS-Bestimmung mußte die Lösung allerdings gereinigt und die Alkaloide (Gehalt: 0,5 mg/ml) angereichert werden, da Ethylpyruvat und die beiden enantiomeren Produkte der katalytischen Hydrierung die Messungen störten.

Es ist anzumerken, daß nur die Alkaloide aus der Reaktionslösung erfaßt werden konnten. Über die einzelnen Cinchonidinderivate, die noch auf der Oberfläche des Katalysators adsorbiert sind, kann keine Aussage getroffen werden.

3.2.2.1 Reinigung und Anreicherung der Cinchonidinderivate mittels Festphasenextraktion

Die Aufreinigung der Reaktionslösung und Anreicherung der Cinchonidinderivate vor der quantitativen Bestimmung erfolgte durch Festphasenextraktion mit einer mit Kieselgur gefüllten Säule (Extrelut[®] NT20, Merck, Darmstadt) in Anlehnung an [203] (Abb. 14). Nach Abtrennung des Katalysators wurden 5 ml der essigsäuren Reaktionslösung aus dem Autoklaven mit deionisiertem Wasser auf 20 ml aufgefüllt und auf die Säule gegeben. Nach einer Einwirkzeit von ca. 15 Minuten wurde mit 40 ml Dichlormethan eluiert. Dadurch konnten Ethylpyruvat und die enantiomeren Ethyllactate entfernt werden. Die Alkaloide wurden auf der Säule zurückgehalten. Restliches, auf der Säule verbliebenes Elutionsmittel wurde mit Hilfe einer Wasserstrahlpumpe abgesaugt. Anschließend wurde mit Ammoniak gesättigte Luft solange durch die Säule gesaugt, bis der pH-Wert größer 10 war. Dazu wurde die Extraktionssäule zwischen eine Waschflasche mit 33 %iger NH_3 -Lösung und eine andere mit Phenolphthaleinlösung geschaltet. Elution mit 60 ml Dichlormethan im Alkalischen lieferte nach Einengen am Rotationsverdampfer die Cinchonidinderivate, die durch GC/MS qualifiziert und durch Zusatz eines internen Standards (1-Eicosanol) auch quantifiziert werden konnten.

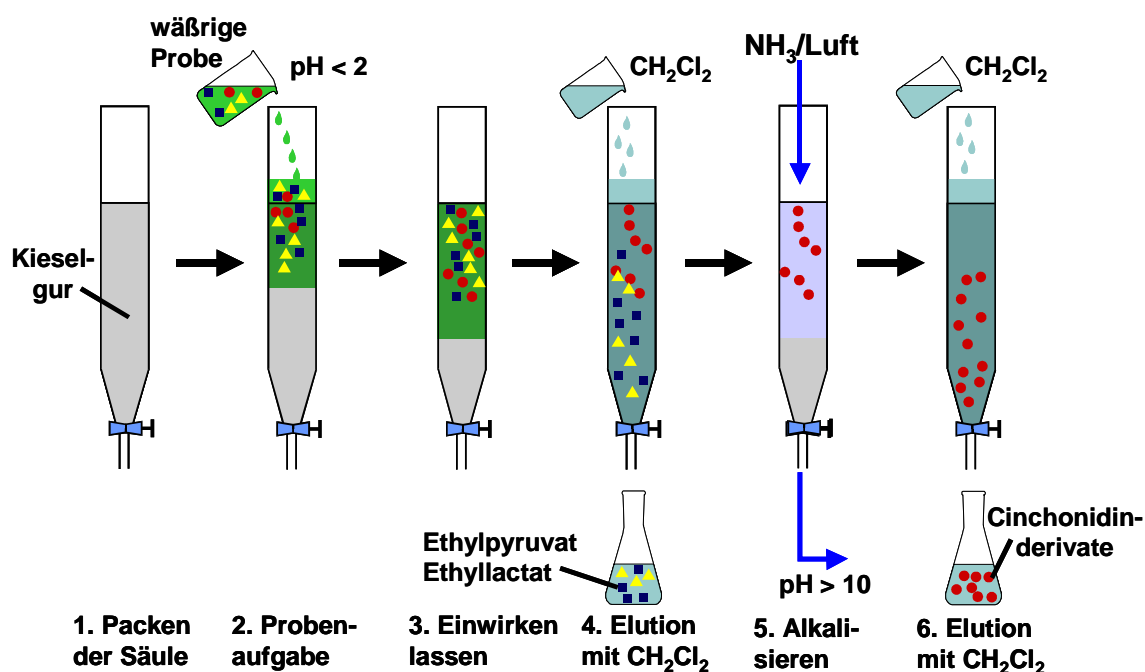


Abb. 14. Schematische Darstellung der Reinigung und Anreicherung der Cinchonidinderivate durch Festphasenextraktion vor der GC/MS-Bestimmung

Für die Untersuchungen der Cinchonidinderivate, die bei Einsatz des Katalysators in Cyclohexan entstanden sind, wurde erst das Lösungsmittel aus dem Reaktionsgemisch entfernt, die Analyte in 5 ml Essigsäure aufgenommen und dann wie oben beschrieben mit der Kieselgur-Säule gereinigt.

3.2.2.2 Nachweis der Cinchonidinderivate mittels GC/MS

Die qualitative und quantitative Analyse der Cinchonidinderivate erfolgte mit einem Gaschromatographen, der direkt an ein Quadrupol-Massenspektrometer gekoppelt war. Die erhaltenen Massenspektren wurden mit einem Incos Daten System aufgezeichnet und sind im Anhang dargestellt.

Der Analysenprobe, d. h. dem Rückstand aus Cinchonidderivaten und internen Standard (Kap. 3.2.2.1), der in Dichlormethan aufgenommen wurde, wurde vor der Injektion jeweils ein Standard mit langkettigen Alkanen zugefügt. Durch diese zugegebenen Standard-Alkane lassen sich Retentionsindizes (RI) bestimmen, so daß bei veränderten Retentionszeiten im Chromatogramm Vergleiche mit anderen GC-Messungen bei gleichen Bedingungen möglich sind. Die für die GC/MS-Messungen gültigen Parameter sind in Tabelle 3 aufgelistet.

Tabelle 3: Spezifikationen der GC-Analytik für den Nachweis der Cinchonidinderivate

Gerät	HR GC 5160 Mega series und Steuergerät MFC-500, Carlo Erba Instruments, Mailand, Italien
Massenspektrometer	Quadrupol-Massenspektrometer Finnigan MAT 4515 mit EI (40 eV), San José, Kalifornien, USA
Trennsäule	DB-1 (Methylsiliconsäule), 30 m x 0,25 mm, Film 0,32 µm, J&W Scientific, Folsom, Kalifornien, USA
Injektor	split/splitless
Injektortemperatur	250 °C
Splitverhältnis	1:20
Injektionsvolumen	1 µl (Rückstand aus 3.2.2.1 in 0,5 ml CH ₂ Cl ₂ aufgenommen; Zusatz von 0,1 µl Standard-Alkan-Lösung)
Trärgas	Helium 4.6, Vordruck 60 kPa
Temperaturprogramm	150 °C → 6 °C/min bis 300 °C

3.3 Herstellung der chiral stabilisierten Platinkolloide

Aus Untersuchungen an kolloidalem Platin für enantioselektive Hydrierungen [204] ist bekannt, daß Platinkolloide, die durch Dihydrocinchonidin stabilisiert werden, deutlich haltbarer sind als Cinchonidin stabilisierte. Daher wurden in dieser Arbeit ausschließlich 10,11-Dihydrocinchonidin stabilisierte Kolloide eingesetzt. Für ihre Herstellung mußte zuerst der chirale Stabilisator hergestellt werden, da dieser nicht kommerziell erhältlich ist.

3.3.1 Synthese von 10,11-Dihydrocinchonidin (DHCIN)

Für die Herstellung von 10,11-Dihydrocinchonidin zur Stabilisierung des kolloidalen Platins wurden 10 g Cinchonidin in 100 ml 0,5 M wäßriger Schwefelsäure gelöst und in den Autoklaven gefüllt. Dazu wurden 0,5 g Pd/C-Katalysator (5 % Pd/C, Typ E 101/0/W, Degussa, Hanau) gegeben. Nach Verschließen des Reaktors wurde der Reaktionsdruck von 6 bar eingestellt und die Reaktion durch Einschalten des Rührwerks gestartet. Der Umsatz konnte durch den Druckabfall im Reaktor verfolgt werden. Nach ca. 40 Minuten war die Reaktion beendet. Der Katalysator wurde über eine G4-Fritte abgetrennt. Durch Zugabe von 50 ml 2 M wäßriger NaOH-Lösung konnte das hydrierte Alkaloid ausgefällt werden. Der weiße Niederschlag wurde mit einem Büchnertrichter abfiltriert und mit 0,5 l Wasser gewaschen. Zur Reinigung wurde das Produkt zweimal aus Ethanol umkristallisiert. Die feinkristalline, weiße Substanz wurde mit ^1H -NMR-Spektroskopie in D_3COD als Natriumalkoholat von 10,11-Dihydrocinchonidin identifiziert (s. Kap. 7.4 im Anhang).

Ausbeute: 8 g (79,5 % der Theorie).

3.3.2 Synthese der chiral stabilisierten Platinkolloide

Die Herstellung der chiral stabilisierten Platinkolloide erfolgte durch Reduktion einer wäßrigen Lösung von Platintetrachlorid mit Ameisensäure in Gegenwart des Alkaloids 10,11-Dihydrocinchonidin nach [46]. Dazu wurden in einem mittels Magnetrührkern gerührten 250 ml Dreihalskolben 150 ml einer wäßrigen PtCl_4 -Lösung (Pt-Gehalt: 250 mg bzw. 1,28 mmol) unter Rückfluß im Ölbad erhitzt. Während der Synthese betrug die Ölbadtemperatur $140\text{ }^\circ\text{C}$ ($\pm 5\text{ }^\circ\text{C}$). Zu dieser Lösung wurden 815 mg des nach 3.3.1 hergestellten DHCIN (2,56 mmol), die in 30 ml 0,1 M Ameisensäure gelöst wurden, unter heftigen Rühren rasch zugegeben. Unter starker

Gasentwicklung wurde das Reaktionsgemisch trübe und begann sich innerhalb wenigen Minuten schwarz zu färben. Ungefähr zehn Minuten nach der Schwarzfärbung war die Reduktion abgeschlossen, was durch das Ende der Gasentwicklung zu erkennen war. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, auf 200 ml mit deionisierten Wasser aufgefüllt und konnte weiter verwendet werden (enantioselektive Hydrierung von Ethylpyruvat bzw. Heterogenisierung).

3.4 Heterogenisierung der chiral stabilisierten Platinkolloide

Für die Rückhaltung der nach Kap. 3.3.2 hergestellten quasi-homogenen Platinkolloide wurde eine völlig neuartige Heterogenisierungsmethode entwickelt. Diese Heterogenisierungsmethode beruht auf dem Einschluß des Kolloids in dem dreidimensionalen Netzwerk eines Polyelektrolyten aufgrund elektrostatischer Wechselwirkungen.

Für die Herstellung der heterogenisierten Katalysatoren wurden 100 ml der wäßrigen Platinkolloidlösung (Pt-Gehalt: 125 mg) mit 42 ml einer 3 %igen wäßrigen Lösung von Natriumalginat unter Rühren gemischt. Die resultierende Lösung wurde anschließend durch eine Kanüle (Durchmesser ca. 1 mm) auf eine geeignete Oberfläche wie z. B. eine Folie aus Polyethylen (PE) oder eine Platte aus Polypropylen (PP) getropft. Danach wurden diese Tropfen für mindestens 24 Stunden an der Luft getrocknet. Mit dieser Heterogenisierungsmethode wurden sehr flache (10-30 μm), linsenförmige Katalysatorpartikel von ca. 4-5 mm im Durchmesser mit homogener Verteilung des Platinkolloids in der Polyelektrolytmatrix erhalten (Abb. 15). Nach vollständiger Trocknung waren die Katalysatorpartikel leicht von der Oberfläche zu entfernen und sofort zur Reduktion von Ethylpyruvat einsetzbar.

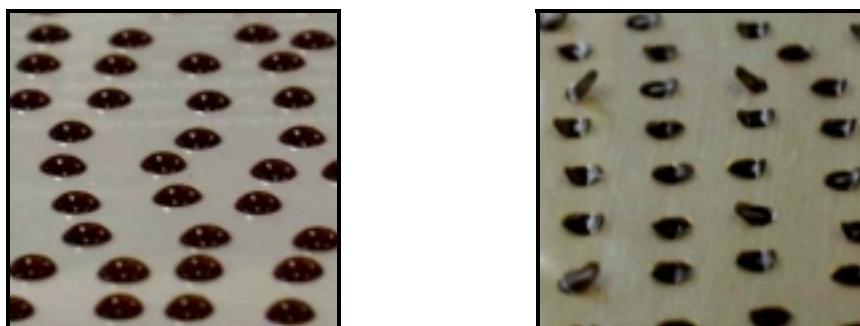


Abb. 15. Aufnahme des in Alginat eingeschlossenen Platinkolloids direkt nach dem Auftropfen auf eine PE-Folie (links) bzw. nach der Trocknung (rechts)

Neben Alginat wurden auch andere Polyelektrolyte wie Pektinat, Carboxymethylcellulose, Carrageenan, Cellulosesulfat und Sulfoethylcellulose zur Heterogenisierung der chiral stabilisierten Platinkolloide eingesetzt (Abb. 16). Zu diesem Zweck wurde die Menge der Platinkolloidlösung konstant gehalten. Das Volumen der 3 %igen wäßrigen Lösung des Polyelektrolyten wurde so variiert, daß das molare Verhältnis von Platin zu chiralem Stabilisator zu einer Monosaccharideinheit des Polyelektrolyten stets 1:2:10 betrug.

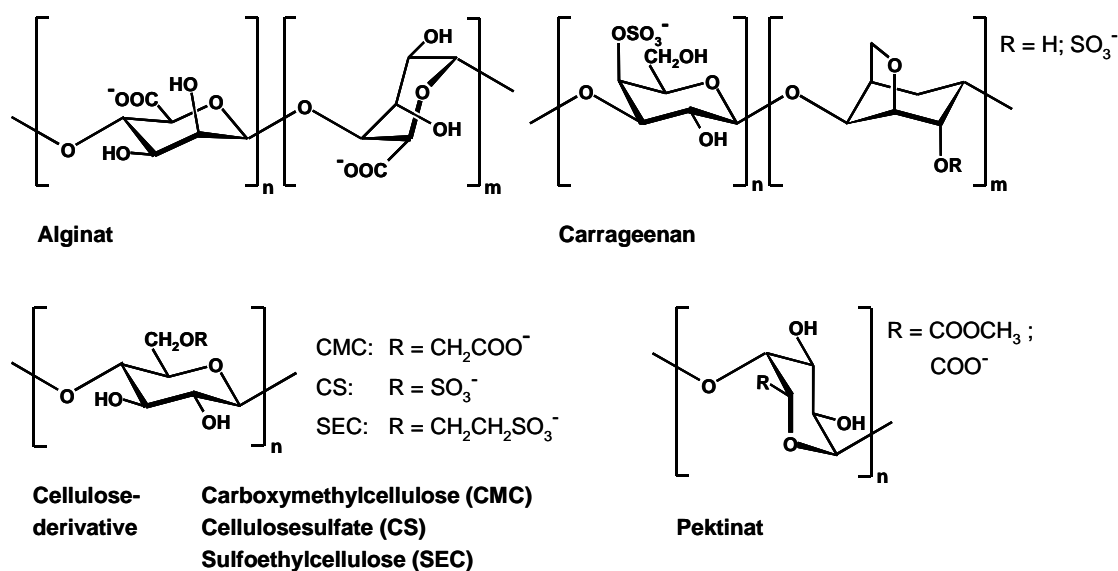


Abb. 16. Strukturen der Polyanionen, die zur Heterogenisierung der chiral stabilisierten Platinkolloide eingesetzt wurden

4 Ergebnisse und Diskussion

Bei der Integration enantioselektiver Katalysatoren in technische Prozesse zur Produktion von Feinchemikalien sind neben einer hohen Selektivität (> 99 % ee bei der Herstellung von pharmazeutischen Produkten, > 80 % ee bei Agrarchemikalien, falls keine anderen Möglichkeiten für eine Anreicherung bestehen) auch Faktoren wie Aktivität, Produktivität, Handhabung, Abtrennung und Kosten des katalytischen Materials von entscheidender Bedeutung [205, 206]. Bislang ist jedoch die Anzahl der industriellen Anwendung solcher Katalysatoren sehr gering. Insgesamt werden in den derzeit 15 technischen Verfahren vorwiegend homogene Metallkomplexe mit chiralen Liganden eingesetzt [132, 134]. Allerdings sind die Abtrennung der homogenen Katalysatoren vom Produkt (bei Pharmazeutika ist eine chemische Reinheit von > 99 % und < 10 ppm Metallrückstand erforderlich [207]) und ihr Recycling nicht immer einfach und zum Teil sehr kostenintensiv.

Die Modifizierung von Platinträgerkatalysatoren mit Chinaalkaloiden, die zuerst von Orito und seinen Mitarbeitern beschrieben wurde [17-20], ist eine sehr erfolgreiche Strategie, um eine Enantiodifferenzierung bei der Hydrierung von α -Ketosäurederivaten zu den korrespondierenden α -Hydroxyverbindungen zu erreichen. In den letzten Jahren erlangte dieses Konzept große Aufmerksamkeit, und detaillierte Untersuchungen zur Optimierung des katalytischen Systems (Katalysator, Modifizier, Substrat, Lösungsmittel, Reaktionsbedingungen etc.) bzw. zur Wirkungsweise der chiral modifizierten Katalysatoren wurden gemacht, um ihr Anwendungsgebiet weiter auszudehnen [28]. Unter optimierten Bedingungen können bei der Hydrierung von Ethylpyruvat mittels Chinaalkaloid modifizierter Platinkatalysatoren technisch relevante optische Ausbeuten von 95 % ee erzielt werden [22].

Ein technischer Einsatz der chiral modifizierten Platinträgerkatalysatoren erfolgt bereits bei Fa. Solvias (ehemals Ciba-Geigy). Für die Gewinnung eines wichtigen chiralen Zwischenprodukts bei der Herstellung von ACE-Hemmern (Angiotensin-Converting-Enzym) wie z. B. Benazepril wurde die enantioselektive Hydrierung von 2-Oxo-4-phenylbuttersäureethylester erfolgreich in den entsprechenden Produktionsprozeß integriert (Größenordnung: 10-200 kg; chemische Ausbeute > 98 %; 82 % ee) [68, 206, 208].

Allerdings ist die fehlende Langzeitstabilität der chiral modifizierten Katalysatoren ein großes Problem. Die Enantioselektivität kann bislang nur durch Zugabe von neuem Modifizier vor jedem Hydrierzyklus [24, 25] bzw. durch Zusatz des chiralen Hilfsstoffs in der Substratlösung bei einem kontinuierlichen Einsatz [26, 27] aufrecht erhalten werden. Einer der Gründe für den Verlust der Enantioselektivität liegt in der Desorption des chiralen Hilfsstoffs von der Katalysatoroberfläche und der damit verbundenen Auswaschung aus der Reaktionslösung in einem kontinuierlichen Prozeß. Ein anderes Problem ist die gleichzeitige Hydrierung des Modifiers unter den Reaktionsbedingungen. Allerdings ist eine genaue Kenntnis über die chemischen Veränderungen des chiralen Hilfsstoffs während der Umsetzung von Ethylpyruvat bisher unbekannt, obwohl dadurch die Enantiodifferenzierung bei der Reduktion des α -Ketoesters entscheidend beeinflusst wird [30]. Daher wurde in dieser Arbeit das Langzeitverhalten der chiral stabilisierten Platinkatalysatoren untersucht, um zum einen Reaktionsbedingungen zu finden, zum anderen ein Katalysatorsystem zu entwickeln, unter denen bzw. mit dem die enantioselektive Hydrierung von Ethylpyruvat mit hoher Aktivität und guter Selektivität ohne Zugabe von neuem Modifizier zwischen den einzelnen Hydrierzyklen stattfindet und der chiral modifizierte Katalysator eine hohe Langzeitstabilität aufweist.

4.1 Einsatz der chiral modifizierten Pt/Al₂O₃-Katalysatoren

Am Anfang wurde die Langzeitstabilität von chiral modifizierten Trägerkatalysatoren untersucht. Dazu wurde ein kommerziell erhältlicher Katalysator mit 5 % Platin auf Aluminiumoxid (E 4759, Engelhard, Rom, Italien) verwendet. Die Untersuchungen sollten zeigen, unter welchen Reaktionsbedingungen die Zerstörung des chiralen Modifiers während der Umsetzung von Ethylpyruvat stattfindet und ob es eine Möglichkeit gibt, dieses zu verhindern.

4.1.1 Langzeitverhalten des Pt/Al₂O₃-Katalysators in Essigsäure

Die Untersuchung zur Langzeitstabilität des chiral modifizierten Platinträgerkatalysators in Essigsäure wurde in Form von mehreren aufeinanderfolgenden Batch-Experimenten durchgeführt. Unmittelbar nach dem vollständigen Umsatz wurde die Hydrierung von Ethylpyruvat abgebrochen, der Katalysator jedoch nicht von der Reaktionslösung abgetrennt, sondern es wurde die Reduktion nach Zugabe von

Substrat bzw. von Substrat und zusätzlichem Cinchonidin (CIN) erneut gestartet. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Abb. 17 dargestellt.

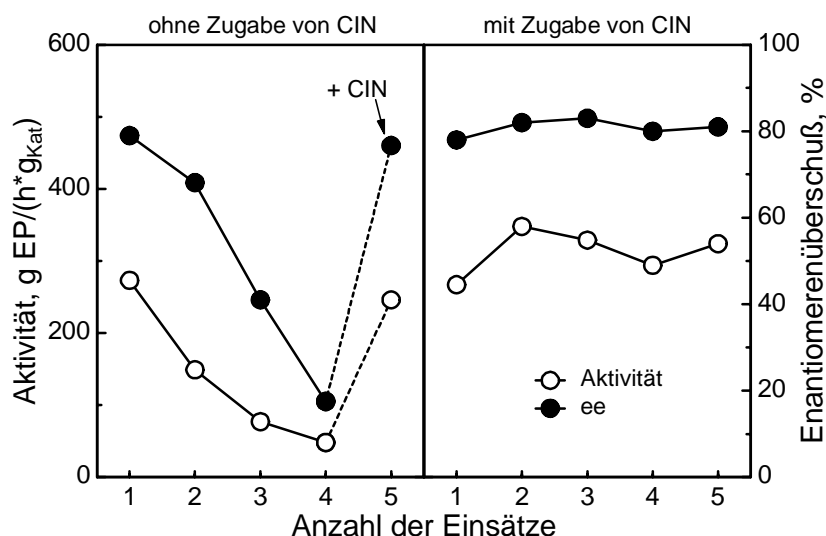


Abb. 17. Langzeitstabilität des chiral modifizierten Pt/Al₂O₃-Katalysators bei Einsatz mit Vollumsatz in Essigsäure ohne Zugabe von Cinchonidin (links) bzw. mit Zugabe von Cinchonidin vor jedem Hydrierzyklus (rechts bzw. links nur vor dem 5. Einsatz)

Bei Mehrfacheinsatz des einmalig mit Cinchonidin modifizierten Platinkatalysators in Essigsäure sinken Aktivität und Enantioselektivität mit jedem Einsatz. Wird vor der fünften Hydrierung von Ethylpyruvat neuer Modifier zu der Reaktionslösung gegeben, so erreicht der Katalysator nahezu seine ursprüngliche Aktivität und Enantioselektivität (Abb. 17, linker Teil). Nur wenn vor jedem Hydrierzyklus eine Zugabe von Cinchonidin erfolgt, können die hohe Aktivität und Selektivität vom ersten Einsatz des Katalysators erhalten werden (Abb. 17, rechter Teil).

Eine Ursache für die geringe Langzeitstabilität der chiral modifizierten Platinkatalysatoren liegt in der gleichzeitigen Hydrierung des Modifiers. Die hoch ungesättigte Verbindung Cinchonidin kann an Platinkatalysatoren zu verschiedenen Derivaten umgesetzt werden, von denen die wichtigsten in Abb. 18 dargestellt sind [41].

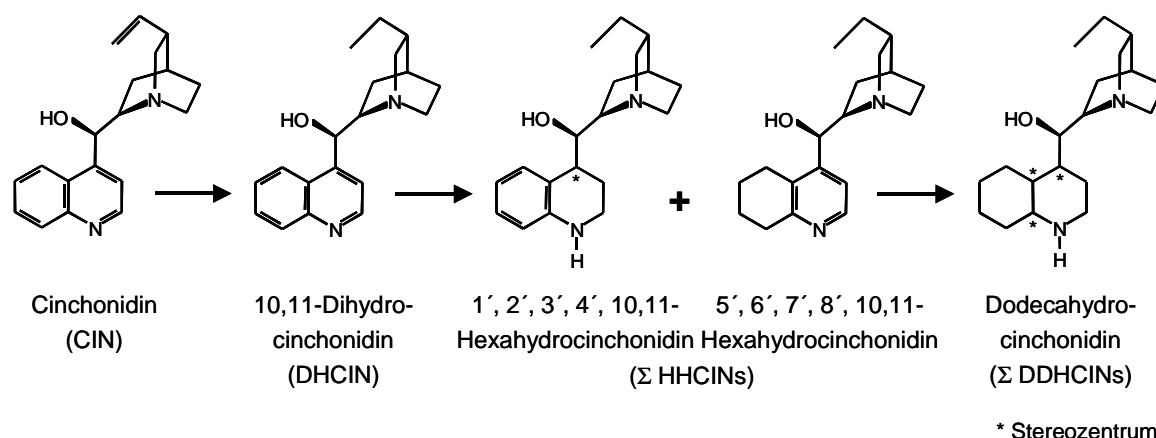


Abb. 18. Alkaloidderivate, die durch Hydrierung von Cinchonidin an Platinkatalysatoren gebildet werden können

Durch Reduktion der C-C-Doppelbindung im Chinuclidinteil des Cinchonidins entsteht das 10,11-Dihydrocinchonidin (DHCIN), welches in vielen Arbeitsgruppen anstelle des Cinchonidins als Modifier eingesetzt wird, da die Doppelbindung nicht maßgebend für die Induktion der Enantioselektivität ist (s. Kap. 2.1.2). Wird der aromatische Anteil des Alkaloids hydriert, können unterschiedliche Hexahydrocinchonidine (HHCINs) entstehen, je nachdem, ob der Teil des Chinolinrestes mit oder ohne Heteroatom umgesetzt wird. Die Reduktion des aromatischen Ringsystems verschlechtert die Adsorption des Modifiers auf der Katalysatoroberfläche und verursacht dadurch einen Verlust an Enantioselektivität [30]. Die weitere Hydrierung des Alkaloids führt zu vollständig reduzierten Dodecahydrocinchonidinen (DDHCINs), welche nicht mehr adsorbieren können, sich folglich in der Reaktionslösung anreichern und keine Enantioselektivität induzieren.

Frühere Untersuchungen von anderen Arbeitsgruppen haben gezeigt, daß Cinchonidin während der enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat hauptsächlich zu 10,11-Dihydrocinchonidin umgesetzt wird. Nur eine sehr geringe Menge an ringhydrierten Alkaloidderivaten konnte gefunden werden [23, 41, 51]. Eine genaue Kenntnis über die chemische Veränderung des chiralen Hilfsstoffs unter den Reaktionsbedingungen der katalytischen Hydrierung von Ethylpyruvat in Abhängigkeit vom Umsatz des Substrats gibt es bisher nicht, obwohl das Wissen, wann die Reduktion und somit die Zerstörung des Modifiers stattfindet, aufgrund des maßgeblichen Einflusses auf die chirale Induktion [30] fundamental ist.

Aus diesem Grund wurden die Alkaloidderivate, die während der Reduktion von Ethylpyruvat durch Hydrierung von Cinchonidin gebildet werden, in Abhängigkeit vom Umsatz des Substrats durch GC/MS-Messungen bestimmt. Dazu wurden die enantioselektiven Reaktionen an bestimmten Zeitpunkten durch Abschalten des Rührwerks gestoppt, der Autoklav belüftet und jeweils eine Probe für die Bestimmung der Edukt- bzw. Produktkonzentrationen und für die GC/MS-Messung entnommen. Diese Vorgehensweise war notwendig, da das Probenvolumen für die Bestimmung der Cinchonidinderivate aufgrund des geringen Alkaloidgehalts in Lösung (max. 0,5 mg/ml) so groß war, daß der weitere Reaktionsverlauf durch eine Probenahme zu stark beeinflusst worden wäre.

Die Abb. 19 zeigt den zeitlichen Verlauf der enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat zu Ethyllactat in Essigsäure bei 60 bar und 20°C. Mit der Zeit nimmt die Substratkonzentration ab, die Produkte R-Ethyllactat (im Überschuß) und S-Ethyllactat werden gebildet. Die erreichte Enantioselektivität ist über den gesamten Zeitraum konstant. Die Reaktion ist nach ca. 25 Minuten beendet.

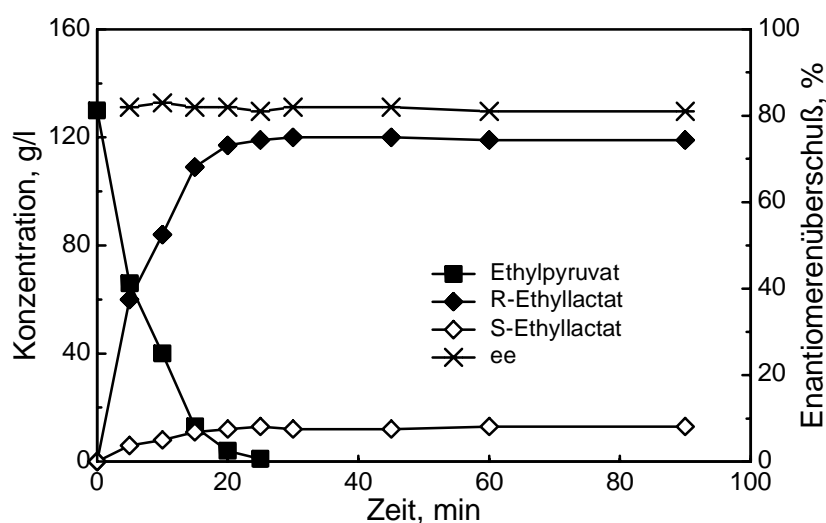


Abb. 19. Konzentrations-Zeit-Verlauf der enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat zu Ethyllactat mit dem Cinchonidin modifizierten $\text{Pt}/\text{Al}_2\text{O}_3$ -Katalysator in Essigsäure bei 60 bar und 20 °C

Die Cinchonidinderivate, die während der Reduktion von Ethylpyruvat in Essigsäure (Abb. 19) gebildet und durch GC/MS-Messung in der Reaktionslösung zu unterschiedlichen Zeitpunkten nachgewiesen wurden, sind in Abb. 20 dargestellt. Da Cinchonidin als einzige Substanz zum Kalibrieren vorlag, sind alle Alkaloidgehalte

auf relative Peakflächen umgerechnet worden. Der Wert 1 entspricht 40 mg Cinchonidin, also der Menge, die stets zur katalytischen Hydrierung von Ethylpyruvat eingesetzt wurde. Die einzelnen Stereoisomere der hexa- bzw. dodecahydrierten Cinchonidinderivate (vgl. Abb. 18) wurden bei der Auswertung der GC/MS-Messungen zusammengefaßt und sind in dieser Abbildung gemeinsam dargestellt.

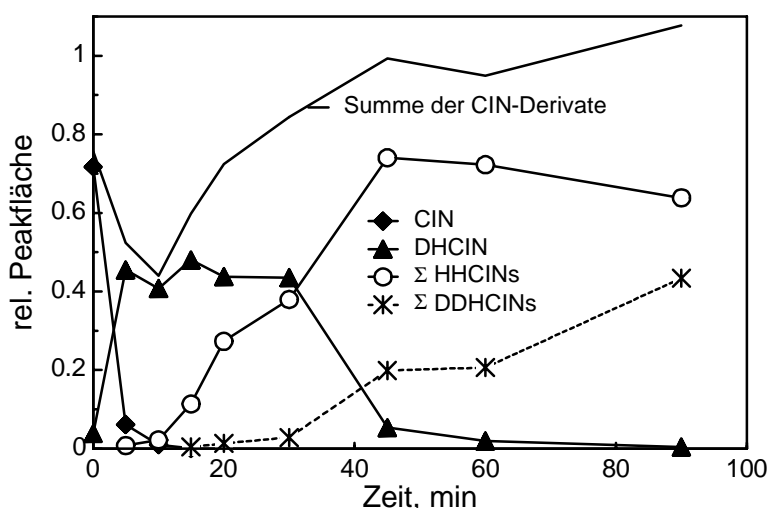


Abb. 20. Zeitlicher Verlauf der Cinchonidinderivate in Lösung während der katalytischen Umsetzung von Ethylpyruvat in Essigsäure bei 60 bar und 20°C

In Essigsäure wird Cinchonidin innerhalb weniger Minuten zu 10,11-Dihydrocinchonidin hydriert und ist nach ca. 20 Minuten nicht mehr in der Reaktionslösung nachzuweisen. Der Gehalt an Dihydrocinchonidin in Lösung ist bis zum Ende der Reduktion von Ethylpyruvat nahezu konstant, erst nach 30 Minuten sinkt er markant ab. Die hexahydrierten Cinchonidinderivate können kurz nach dem Reaktionsbeginn in geringer Konzentration in Lösung nachgewiesen werden. Erst nachdem Ethylpyruvat zu über 90% hydriert ist, steigt ihr Anteil sprunghaft an. Die Bildung der vollhydrierten Cinchonidinspezies beginnt nach 15 Minuten, also erst nachdem über 90% des Ethylpyruvats umgesetzt sind. Nach 30 Minuten steigt ihre Konzentration sehr stark an.

Die Abb. 20 zeigt ebenso die Summe der in Lösung nachgewiesenen Cinchonidinderivate. Daraus läßt sich ableiten, daß im Zeitraum von 5 bis 15 Minuten, also während der größte Teil des Ethylpyruvats umgesetzt wird, nur ca. 50 % der Alkaloide in Lösung vorliegen. Das bedeutet, daß die anderen 50 % auf der Katalysatoroberfläche adsorbiert sind, wodurch die hohe chirale Induktion erreicht wird. Der

Alkaloidgehalt in der Lösung nimmt jedoch im weiteren Verlauf der Reaktion zu. Bei 50 bis 90 Minuten liegen quasi alle Cinchonidinderivate in Lösung vor (rel. Peakfläche ungefähr 1), obwohl die Hexahydrocinchonidine noch auf der Katalysatoroberfläche adsorbieren könnten.

Diese Ergebnisse zeigen, daß Cinchonidin zwar innerhalb kürzester Zeit zum 10,11-Dihydrocinchonidin umgesetzt wird, dieses aber keinen Einfluß auf die Enantioselectivität bei der Hydrierung von Ethylpyruvat hat, da dieses in gleicher Weise als Modifier wirksam ist wie Cinchonidin selbst und noch in ausreichender Menge in der Reaktionslösung vorliegt; der ee-Wert bleibt über den weiteren Reaktionszeitraum konstant. Solange das Substrat noch nicht vollständig umgesetzt ist, wird Dihydrocinchonidin kaum weiter hydriert. Die Zerstörung des chiralen Hilfsstoffs durch Hydrierung des aromatischen Chinolinteils tritt erst am Ende der Reduktion von Ethylpyruvat verstärkt auf. Bis zu einem Umsatz von ca. 70 % sind erst sehr wenig Hexahydrocinchonidine bzw. noch keine Dodecahydrocinchonidine gebildet worden. Ein Abbruch der katalytischen Reduktion zu diesem Zeitpunkt sollte eine Hydrierung des Dihydrocinchonidins verhindern und so eine hohe Langzeitstabilität des chiral modifizierten Katalysators auch ohne Zugabe von neuem Modifier ermöglichen.

Um dieses zu überprüfen, wurde der chiral modifizierte Platinkatalysator mehrfach zur enantioselectiven Hydrierung von Ethylpyruvat in Essigsäure bis zu einem Umsatz von ca. 70 % eingesetzt. Nach Abbruch der Reduktion wurde der Katalysator nicht von der Reaktionslösung abgetrennt, sondern es wurde nach Bestimmung von Umsatz und optischer Ausbeute lediglich soviel Substrat zugegeben, daß wieder 0,09 mol Ethylpyruvat in der Reaktionslösung vorliegen. Danach wurde die Reaktion ohne Zugabe von neuem Modifier unter sonst gleichen Bedingungen gestartet.

Der rechte Teil von Abb. 21 zeigt Aktivität und Enantiomerenüberschuß des einmalig mit Cinchonidin modifizierten Platinkatalysators unter diesen Reaktionsbedingungen. Zum Vergleich wurde der Katalysator auch dreimal zur Reduktion des α -Ketoesters mit Vollumsatz eingesetzt (Abb. 21, linker Teil). Dazu wurde die Reaktion erst mehr als 60 Minuten nach der vollständigen Umsetzung des Substrats abgebrochen und nach Zugabe von neuem Edukt erneut gestartet. In beiden Fällen wurde kein zusätzlicher Modifier zugegeben.

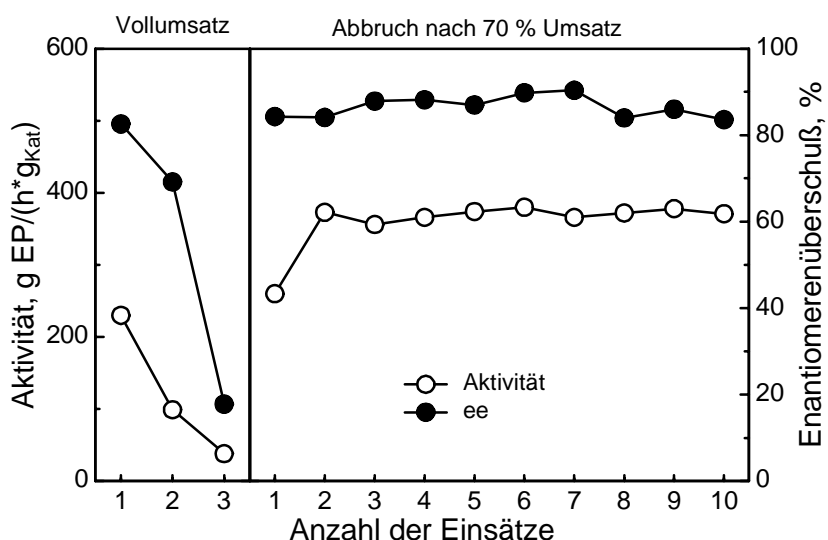


Abb. 21. Aktivität und Enantiomerenüberschuß bei Mehrfacheinsatz des Pt/Al₂O₃-Katalysators in Essigsäure ohne Zugabe von Cinchonidin bei unterschiedlicher Reaktionsführung (links: Vollumsatz, rechts: 70 % Umsatz)

Wie bereits in Abb. 17 gezeigt, ist die Langzeitstabilität des modifizierten Platinkatalysators bei Einsatz in Essigsäure nur sehr gering. Aktivität und Enantioselektivität sinken ohne Zugabe von Cinchonidin vor jedem Hydrierzyklus mit jedem Einsatz, wenn die Reaktion erst eine Stunde nach Vollumsatz gestoppt wird (Abb. 21, linker Teil). Durch Änderung der Reaktionsführung kann die Langzeitstabilität des Katalysators jedoch deutlich verbessert werden. Auch ohne Zugabe von weiterem Modifier zwischen den einzelnen Hydrierzyklen ist die Enantioselektivität über mehrere Einsätze konstant. Die Aktivität steigt innerhalb der ersten Hydrierzyklen an und bleibt dann annähernd auf hohem Niveau (Abb. 21, rechter Teil). Diese deutliche Verbesserung der Langzeitstabilität des chiral modifizierten Pt/Al₂O₃-Katalysators wird durch den Abbruch der enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat bei einem Umsatz von ca. 70 % erreicht.

Um zu prüfen, ob die Steigerung der Langzeitstabilität tatsächlich darauf zurückzuführen ist, daß der Modifier bei diesen veränderten Reaktionsbedingungen nicht hydriert wird, wurden die Alkaloidderivate, die nach Mehrfacheinsatz des Platinkatalysators in Essigsäure bei der unterschiedlichen Reaktionsführung in Lösung vorlagen, mittels GC/MS-Messung bestimmt. Der Konzentrationsverlauf ist in Abb. 22 dargestellt.

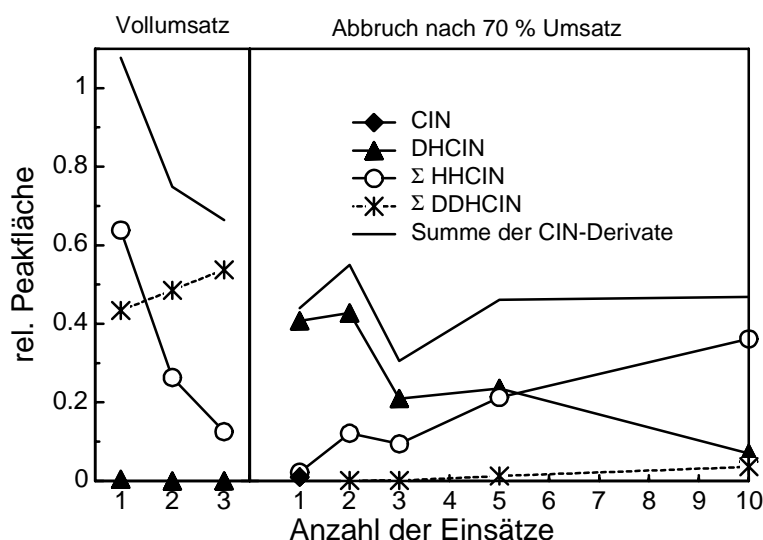


Abb. 22. Cinchonidinderivate in Lösung bei Mehrfacheinsatz des Pt/Al₂O₃-Katalysators in Essigsäure bei unterschiedlicher Reaktionsführung (links: Vollumsatz, rechts: 70% Umsatz)

Bereits nach dem ersten Vollumsatz von Ethylpyruvat mit dem chiral modifizierten Platinkatalysator liegt der eigentlich Modifier Cinchonidin gar nicht mehr bzw. das ebenso enantioselektiv wirksame Dihydrocinchonidin nur noch in Spuren vor. Der Anteil der Hexahydrocinchonidine beträgt zu diesem Zeitpunkt schon über 60 %, nimmt aber mit jedem neuen Einsatz infolge weiterer Hydrierung stark ab. Die Konzentration an vollhydrierten Cinchonidinspezies ist ebenfalls nach dem ersten Hydrierzyklus sehr hoch und steigt bei wiederholter Umsetzung von Ethylpyruvat noch weiter an (Abb. 22, linker Teil). Obwohl nach dem ersten Einsatz nur sehr wenig Dihydrocinchonidin vorliegt, wird beim zweiten Hydrierzyklus ein relativ hoher Enantiomerenüberschuß von ca. 70 % erreicht, beim dritten jedoch nur noch 20 % (Abb. 21, linker Teil). Das liegt daran, daß die hexahydrierten Alkaloidspezies in Essigsäure ebenfalls eine relativ hohe Enantioselektivität induzieren können [209]. In Ethanol hingegen wurden mit Cinchonidinderivaten, deren aromatischer Teil partiell hydriert war, nur optische Ausbeuten von 30-50 % erreicht [30]. Allerdings werden die hexahydrierten Cinchonidinderivate während der dritten Reduktion von Ethylpyruvat weiter zu den vollhydrierten Alkaloidspezies umgesetzt, die nicht mehr über das aromatische Ringsystem auf der Platinoberfläche adsorbieren und somit keine Enantiodifferenzierung bewirken können, so daß nur noch eine geringe optische Ausbeute beobachtet wurde.

Das eigentlich zur Modifizierung benutzte Cinchonidin liegt nur noch in Spuren nach dem ersten Einsatz des Platinkatalysators, der bei 70 % Umsatz von Ethylpyruvat abgebrochen wurde, in der Lösung vor (Abb. 22, rechter Teil). 10,11-Dihydrocinchonidin ist anfangs noch in hoher Konzentration nachzuweisen, nimmt aber bei Mehrfacheinsatz mit 70 % Umsatz stetig ab. Der Gehalt der Hexahydrocinchonidine steigt mit jedem Hydrierzyklus, erreicht aber auch nach zehn Reduktionen mit dieser veränderten Reaktionsführung nicht den Wert, der schon nach dem ersten Vollumsatz von Ethylpyruvat zu beobachten war. Die Bildung der vollhydrierten Cinchonidinspezies konnte unter diesen Bedingungen nahezu vollständig unterdrückt werden. Werden die Summenkurven aller Cinchonidinderivate in Lösung in Abb. 22 betrachtet, fällt auf, daß der Gesamtgehalt der Alkaloide bei der 70-%-Reaktionsführung fast konstant bei 0,4 liegt, was bedeutet, das noch ca. 60 % der Alkaloide auf der Katalysatoroberfläche adsorbiert sind. Dies ist vergleichbar mit dem Zeitraum von 5-15 Minuten des ersten Einsatzes, in dem der größte Teil des Substrats umgesetzt wurde (Abb. 20). Hingegen sind nach dreimaligem Einsatz des Platinkatalysators mit Vollumsatz nur noch ca. 30 % der Alkaloide adsorbiert. Über 50 % der ursprünglich eingesetzten Modifiziermenge wurden hier bereits vollständig hydriert, sind aufgrund fehlender Adsorptionsfähigkeit als Modifier unwirksam und liegen in Lösung vor (Abb. 22, rechter Teil).

Zusammenfassend läßt sich sagen, das Cinchonidin in Essigsäure innerhalb kürzester Zeit zum 10,11-Dihydrocinchonidin umgesetzt wird, welches in gleicher Weise als Modifier wirksam ist. Solange Ethylpyruvat noch in der Reaktionslösung anwesend ist, wird Dihydrocinchonidin kaum weiter reduziert. Reaktionsführung mit Vollumsatz fördert die Hydrierung des aromatischen Teils des chiralen Hilfsstoffs, wodurch die Effektivität in der Enantiodifferenzierung aufgrund schlechterer Adsorption auf der Katalysatoroberfläche herabgesetzt wird, und verursacht somit die Aktivitäts- und Enantioselektivitätsverluste bei Mehrfacheinsatz. Durch Abbruch der Reduktion von Ethylpyruvat bei einem Umsatz von 70 % kann die geringe Langzeitstabilität des chiral modifizierten Katalysators in Essigsäure so verbessert werden, daß Aktivität und Enantioselektivität auch ohne Zusatz von neuem Modifier vor jedem Hydrierzyklus über zehn Einsätze hinweg konstant sind. Die Zerstörung des chiralen Hilfsstoffs durch Hydrierung, die verstärkt nach vollständiger Reduktion von Ethylpyruvat einsetzt und den Abfall der Aktivität und Enantioselektivität verursacht, wird durch diese geänderte Reaktionsführung verhindert.

4.1.2 Langzeitverhalten des Pt/Al₂O₃-Katalysators in Cyclohexan

In Kap. 4.1.1 wurde gezeigt, daß die geringe Langzeitstabilität des chiral modifizierten Platinkatalysators in Essigsäure auf die Hydrierung des aromatischen Ringsystems des Modifiers zurückzuführen ist, die verstärkt nach vollständiger Umsetzung des Substrats einsetzt. Durch einen Abbruch der enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat bei einem Umsatz von ca. 70 % konnte die Zerstörung des chiralen Hilfsstoffs verhindert und dadurch die Langzeitstabilität des Katalysators erheblich gesteigert werden. Allerdings müssen bei dieser Reaktionsführung 30 % des Startmaterials von den Produkten abgetrennt werden. Dieses ist bei einem technischen Einsatz nicht nur sehr kostenaufwendig, sondern zum Teil auch sehr schwierig, wenn z. B. andere α -Ketoester benutzt werden, die durch Destillation zerlegt werden.

Aus diesem Grund wurde nach Reaktionsbedingungen gesucht, unter denen das Substrat vollständig und ohne gleichzeitige Hydrierung des chiralen Hilfsstoffs umgesetzt wird. Ein Reaktionsparameter, der sehr leicht verändert werden kann, ist das Lösungsmittel. Daher wurde die chemische Veränderung des Cinchonidins während der katalytischen Reduktion von Ethylpyruvat in Cyclohexan in Abhängigkeit vom Umsatz des Edukts untersucht. Für die Bestimmung der Alkaloidderivate in Lösung mittels GC/MS-Messung wurden die Hydrierungen von Ethylpyruvat an verschiedenen Zeitpunkten abgebrochen, da eine Beeinflussung der weiteren Reaktion durch die Probenahme nicht ausgeschlossen werden konnte.

Der zeitliche Verlauf der enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat zu Ethyllactat in Cyclohexan bei 60 bar und 20 °C ist in Abb. 23 dargestellt.

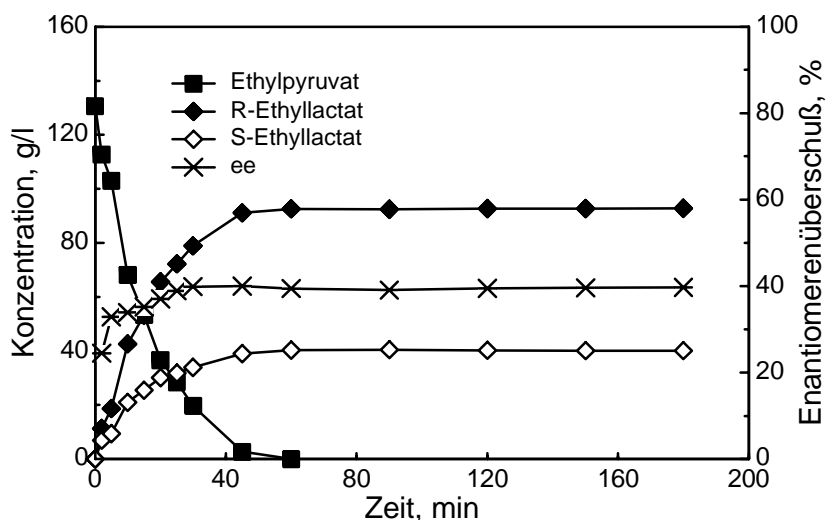


Abb. 23. Konzentrations-Zeit-Verlauf der enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat zu Ethyllactat mit dem Cinchonidin modifizierten $\text{Pt}/\text{Al}_2\text{O}_3$ -Katalysator in Cyclohexan bei 60 bar und 20 °C

Die Abb. 23 zeigt, daß mit zunehmender Reaktionsdauer die Substratkonzentration abnimmt; die Produkte R-Ethyllactat (im Überschuß) und S-Ethyllactat werden gebildet. Nach 50 Minuten ist die Reduktion beendet und hat somit fast doppelt so lange gedauert wie in Essigsäure. Die erreichte Enantioselektivität ist im Gegensatz zu der enantioselektiven Hydrierung in Essigsäure (Abb. 19) nicht über den gesamten Reaktionszeitraum konstant, sondern steigt am Anfang mit zunehmendem Umsatz an und beträgt am Ende der Reaktion ca. 40 %. In Essigsäure hingegen werden unter identischen Bedingungen 80 % ee erreicht (s. Kap. 4.1.1). Anzumerken hierbei ist, daß der Zusatz des Modifiers neben der Induktion der Enantiodifferenzierung in Essigsäure eine Zunahme der Reaktionsgeschwindigkeit um den Faktor 30 bewirkt, während in Cyclohexan lediglich die zweieinhalbfache Aktivität verglichen mit der unmodifizierten Reaktion erreicht wird.

NMR-Untersuchungen zur Konformation des Cinchonidins in Lösung haben gezeigt, daß diese grundlegend für die erreichte Enantioselektivität ist und sehr stark vom verwendeten Lösungsmittel abhängt [93]. Während der Modifier in Essigsäure, in der er am N-1-Atom protoniert wird [40], bevorzugt in der offenen Konformation vorliegt, ist in Cyclohexan der Anteil dieses Konformers deutlich geringer. Nach der Modellvorstellung von Baiker [87] über die Wirkungsweise chiral modifizierter Platin-katalysatoren (s. Kap. 2.1.6) ist jedoch gerade diese offene Konformation elementar für den Übergangszustand aus Modifier und Substrat und somit grundlegend für eine

hohe optische Ausbeute. Der Zusammenhang zwischen dem Anteil der offenen Konformere des Modifiers und der Enantioselektivität konnte auch für andere Lösungsmittel bestätigt werden [93].

Die Alkaloidderivate, die durch Hydrierung von Cinchonidin (Abb. 18) während der Umsetzung von Ethylpyruvat in Cyclohexan (Abb. 23) gebildet und durch GC/MS-Messung in der Reaktionslösung zu den verschiedenen Zeitpunkten nachgewiesen wurden, sind in Abb. 24 dargestellt. Der Alkaloidgehalt wurde auf relative Peakflächen umgerechnet, der Wert 1 entspricht der Menge an Cinchonidin (40 mg), die immer zur Modifizierung des Platinkatalysators eingesetzt wurde. Die einzelnen Stereoisomere der Hexahydrocinchonidine wurden sowohl bei der Auswertung der GC/MS-Messungen als auch in dieser Abbildung zusammengefaßt.

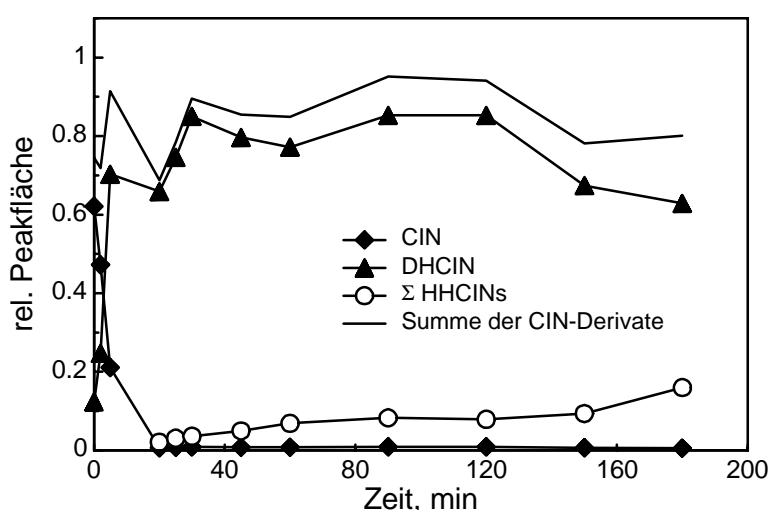


Abb. 24. Zeitlicher Verlauf der Cinchonidinderivate in Lösung während der katalytischen Umsetzung von Ethylpyruvat in Cyclohexan bei 60 bar und 20 °C

Auch in Cyclohexan wird Cinchonidin zu 10,11-Dihydrocinchonidin hydriert. Allerdings sind nach 180 Minuten, also mehr als zwei Stunden nach Vollumsatz des Edukts, immer noch Spuren des ursprünglich eingesetzten Modifiers in der Reaktionslösung nachweisbar. Der Gehalt an Dihydrocinchonidin in Lösung steigt nach dessen Bildung am Anfang der Reduktion von Ethylpyruvat sehr schnell an, ist dann im weiteren Reaktionsverlauf nahezu konstant zwischen 75 und 85 %. Er sinkt erst nach 150 Minuten ein wenig ab, also fast anderthalb Stunden nach vollständiger Umsetzung des Edukts. Die hexahydrierten Cinchonidinderivate werden erst nach

ca. 20 Minuten in sehr geringer Menge gebildet. Zu diesem Zeitpunkt sind bereits über 70 % Ethylpyruvat umgesetzt. Im weiteren Reaktionsverlauf steigt ihre Konzentration nur langsam an. Die vollhydrierten Alkaloidderivate konnten bei der enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat in Cyclohexan gar nicht in der Reaktionslösung nachgewiesen werden.

In Abb. 24 ist außerdem die Summe der in Lösung befindlichen Alkaloide dargestellt. Daraus läßt sich erkennen, daß nur eine geringe Menge an Modifier auf der Katalysatoroberfläche adsorbiert ist. Fast 80-90 % des gesamten chiralen Hilfsstoffs liegen während der Reduktion von Ethylpyruvat in der Reaktionslösung vor. Dabei macht das enantioselektiv wirksame Dihydrocinchonidin den Hauptanteil der Alkaloide in Lösung aus. Der geringe Anteil an adsorbierten Alkaloidspezies könnte ein weiterer Grund für die geringere erreichte Enantioselektivität in Cyclohexan sein. In Essigsäure, in der bei der Hydrierung von Ethylpyruvat 80 % ee erreicht werden (Abb. 19), sind ca. 50 % der Alkaloide auf der Katalysatoroberfläche adsorbiert (Abb. 20).

Die Ergebnisse zeigen, daß der Modifier in Cyclohexan während der Reduktion von Ethylpyruvat nur in einem sehr geringen Ausmaß am aromatischen Chinolinteil hydriert wird. Auch nach der vollständigen Umsetzung des Substrats setzt keine verstärkte Hydrierung und somit Zerstörung des chiralen Hilfsstoffs ein, so daß seine Stabilität durch die Wahl dieses Lösungsmittels erheblich gesteigert wurde.

Nach dieser Erkenntnis wurde der einmalig mit Cinchonidin modifizierte Platinkatalysator mehrfach zur enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat eingesetzt. Nach vollständigem Umsatz von Ethylpyruvat wurde der Katalysator nicht von der Reaktionslösung abgetrennt, sondern es wurde lediglich neues Substrat vor dem erneuten Start der Reduktion zugefügt. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Abb. 25 dargestellt.

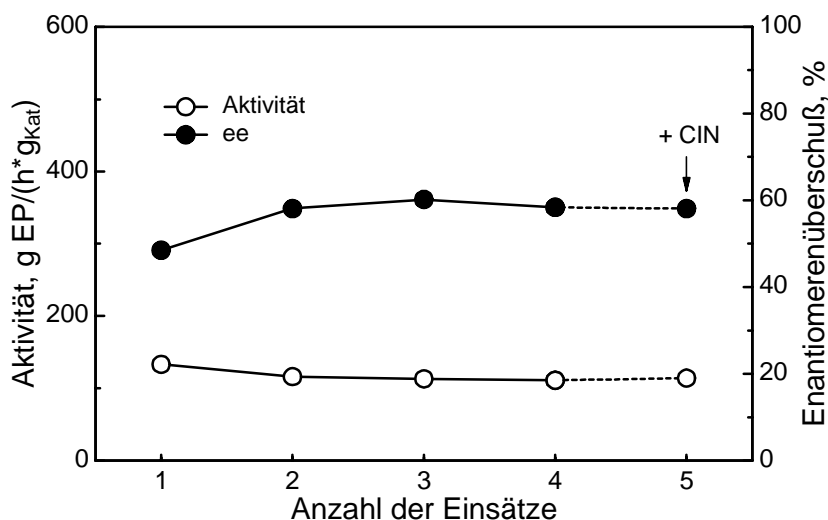


Abb. 25. Langzeitstabilität des chiral modifizierten Pt/Al₂O₃-Katalysators bei Einsatz mit Vollumsatz in Cyclohexan ohne Zugabe von Cinchonidin vor jedem Hydrierzyklus (nur vor dem 5. Einsatz wurde neuer Modifier zugesetzt)

Im Gegensatz zum Mehrfacheinsatz in Essigsäure (Abb. 17, linker Teil) sind Aktivität und Enantioselektivität des einmalig mit Cinchonidin modifizierten Platinkatalysators bei Mehrfacheinsatz in Cyclohexan auch ohne Zugabe von neuem chiralen Hilfsstoff vor jedem Hydrierzyklus nahezu konstant (Abb. 25, Einsatz 2-4). Auch der Zusatz von weiterem Modifier vor dem fünften Einsatz bewirkt keine Verbesserung der katalytischen Eigenschaften, die in Essigsäure hingegen beobachtet wurde. Allerdings sind Aktivität und Enantioselektivität in Cyclohexan deutlich geringer als in Essigsäure, was zum einen auf die schlechtere Adsorption des Modifiers auf der Platinoberfläche, zum anderen auf die unterschiedliche Konformation des chiralen Hilfsstoffs [93] in den verschiedenen Lösungsmitteln zurückgeführt werden kann.

Der Anstieg des Enantiomerenüberschusses vom ersten zum zweiten Einsatz des Katalysators wird wahrscheinlich von einer Aktivierung der Platinpartikel hervorgerufen, die während der ersten Umsetzung von Ethylpyruvat in der Reaktionslösung stattfindet. Während des Hydrierzyklus werden Platinoxide, die sich vor dem Einsatz durch den Kontakt mit Luftsauerstoff auf der Katalysatoroberfläche gebildet haben, reduziert, wodurch die Enantioselektivität gesteigert wird. Eine thermische Vorbehandlung des Pt/Al₂O₃-Katalysators bei 400°C im Wasserstoffstrom hätte gleichermaßen eine Verbesserung der optischen Ausbeute bewirkt [39]. Allerdings war solch eine Vorbehandlung der ebenfalls in dieser Arbeit verwendeten chiral stabilisierten

Platinkolloide (s. Kap. 4.2 und 4.4) nicht möglich, so daß darauf für die chiral modifizierten Trägerkatalysatoren ebenfalls verzichtet wurde.

Die Langzeitstabilität des chiral modifizierten Platinkatalysators ist in Cyclohexan deutlich höher als in Essigsäure (vgl. Kap. 4.1.1). Auch bei Vollumsatz des Substrats bleiben Aktivität und Enantioselektivität bei über mehrere Einsätze ohne Zugabe von neuem Modifier zwischen den einzelnen Hydrierzyklen konstant. Die Zerstörung des chiralen Hilfsstoffs durch Hydrierung des aromatischen Ringsystems, der in Essigsäure während der Umsetzung des Edukts beobachtet wurde, findet in diesem Lösungsmittel nur in einem sehr geringen Ausmaß statt.

4.1.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Ergebnisse aus Kap. 4.1.1 und 4.1.2 zeigen, daß die Wahl des Lösungsmittels für die enantioselektive Hydrierung von Ethylpyruvat einen entscheidenden Einfluß auf das Langzeitverhalten des chiral modifizierten Platinkatalysators hat. In Cyclohexan ist ein Mehrfacheinsatz des Katalysators auch ohne Zugabe von neuem Modifier vor jedem einzelnen Hydrierzyklus mit Vollumsatz möglich. In Essigsäure hingegen sinken Aktivität und Enantioselektivität mit jedem Einsatz mit vollständiger Umsetzung des Substrats, wenn kein neuer Modifier zu der Reaktionslösung zugegeben wird. Durch Abbruch der Reaktion bei 70 % Umsatz kann die Langzeitstabilität des chiral modifizierten Platinkatalysators in Essigsäure jedoch so verbessert werden, daß Aktivität und Enantioselektivität mindestens über 10 Einsätze auch ohne Zugabe von neuem Modifier konstant bleiben.

Das unterschiedliche Langzeitverhalten des Katalysators in den verschiedenen Lösungsmitteln ist auf die gleichzeitige Hydrierung des Modifiers während der katalytischen Reduktion von Ethylpyruvat zu Ethyllactat zurückzuführen. Dieses konnte durch Untersuchung der Hydrierprodukte von Cinchonidin nachgewiesen werden, deren Gehalt in der Reaktionslösung in Abhängigkeit vom Umsatz des Substrats mittels GC/MS-Messungen bestimmt wurden. Sowohl in Essigsäure als auch in Cyclohexan wird CIN innerhalb kurzer Zeit zum 10,11-Dihydrocinchonidin umgesetzt, welches in gleicher Weise enantioselektiv wirksam ist wie Cinchonidin. Solange Ethylpyruvat noch nicht vollständig reduziert ist, wird Dihydrocinchonidin in Essigsäure nur wenig weiter hydriert. Die Zerstörung des chiralen Hilfsstoffs durch Hydrie-

Die Hydrierung des aromatischen Chinolinteils beginnt erst verstärkt nach der vollständigen Umsetzung des Edukts. Reaktionsführung mit Vollumsatz fördert in diesem Lösungsmittel die Bildung von mehrfach ringhydrierten Alkaloidderivaten, deren Wirksamkeit aufgrund schlechterer Adsorption auf der Platinoberfläche herabgesetzt ist. In Cyclohexan hingegen wird Dihydrocinchonidin auch lange nach vollständigem Umsatz von Ethylpyruvat nur in sehr geringem Ausmaß weiter hydriert. Die Bildung der vollständig hydrierten Alkaloidspezies wurde in diesem Lösungsmittel überhaupt nicht beobachtet. Die Verbesserung der Langzeitstabilität des chiral modifizierten Katalysators in Essigsäure, die durch den Abbruch der Reduktion von Ethylpyruvat bei einem Umsatz von 70 % erreicht wurde, beruht darauf, daß eine Hydrierung des aromatischen Ringsystems und somit die Zerstörung des chiralen Hilfsstoffs durch diese geänderte Reaktionsführung verhindert wird.

Für das unterschiedliche Langzeitverhalten des chiral modifizierten Platinkatalysators in Essigsäure bzw. Cyclohexan ist der starke Einfluß des Lösungsmittels auf die Stabilität des chiralen Hilfsstoffs verantwortlich. Für die partielle Hydrierung von Chinolin, was von großem Interesse bei der Produktion von Feinchemikalien und Pharmazeutika ist, wurde ebenfalls ein starker Lösungsmittelleffekt festgestellt [210, 211]. Während in alkoholischen Lösungsmitteln meist nur eine Hydrierung zum 1,2,3,4- bzw. 5,6,7,8-Tetrahydrochinolin beobachtet werden konnte, wurde die Bildung des vollständig hydrierten Decahydrochinolin in sauren Lösungsmitteln erreicht. Hervorgerufen wird dieser starke Lösungsmittelleffekt möglicherweise dadurch, daß in Essigsäure (pK_s 4,75 [212]) das N-1'-Atom (vgl. Abb. 2) des Chinolinteils von Cinchonidin (pK_1 5,8 (N-1'); pK_2 10,03 (N-1) [213, 214]), über den der Modifier auf der Platinoberfläche adsorbiert, protoniert wird. Durch diese Protonierung wird die Konformation des planaren aromatischen Teils des Cinchonidins verändert (Übergang von sp^2 - zu sp^3 -Hybridisierung am N1'-Atom; Abb. 2). Dadurch könnte eine Hydrierung des aromatischen Teils des Modifiers eventuell erleichtert werden, was zu einer schwächeren Adsorption auf der Platinoberfläche und somit zu einer schlechteren Enantioselektivität führt. In Cyclohexan hingegen ist eine Protonierung des Cinchonidins nicht möglich, so daß der Modifier deutlich hydrierstabiler ist.

Ferner kann auch die unterschiedlich starke Adsorption des Modifiers auf der Katalysatoroberfläche verantwortlich dafür sein, daß der chirale Hilfsstoff in den verschiedenen Lösungsmitteln ungleich schnell hydriert wird. In Cyclohexan liegen fast 80-90 % der Alkaloide während und auch nach der Reduktion von Ethylpyruvat in der

Reaktionslösung vor. In Essigsäure hingegen sind, während der größte Teil des Edukts umgesetzt wird, nur ca. 50 % der Cinchonidinderivate in Lösung. Der Rest ist auf der Katalysatoroberfläche adsorbiert. Eventuell wird dadurch die schnellere Hydrierung des Modifiers hervorgerufen. Ursache für die ungleich starke Adsorption könnte die unterschiedliche elektronische Beeinflussung des Metalls bzw. des Al_2O_3 und damit des Platins (metal-support interaction; MSI-Effekt) durch das Lösungsmittel sein [215, 216].

4.2 Einsatz der chiral stabilisierten Platinkolloide

Der Verlust der Enantioselektivität bei der katalytischen Reduktion von Ethylpyruvat wird einerseits durch die gleichzeitige Hydrierung des chiralen Modifiers unter den Reaktionsbedingungen hervorgerufen (vgl. Kap. 4.1). Andererseits ist er bei einer kontinuierlichen Prozeßführung auf die Desorption des chiralen Hilfsstoffs von der Katalysatoroberfläche und die anschließende Auswaschung aus der Reaktionslösung zurückzuführen [26, 27].

Um eine stärkere Anbindung des Modifiers auf der Platinoberfläche zu erreichen und somit seine Desorption zu verhindern, wurden chiral stabilisierte Platinkolloide hergestellt und zur enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat eingesetzt. In diesem Katalysatorsystem, welches erstmals von Bönnemann et al. vorgestellt wurde [45], übernimmt das Alkaloid nicht nur die Funktion des Stabilisators des Platinsols, sondern bewirkt gleichzeitig eine Enantiodifferenzierung bei asymmetrischen Synthesen [46]. Durch Reduktion eines Platinsalzes mit Ameisensäure in Gegenwart eines chiralen Moleküls wie z. B. 10,11-Dihydrocinchonidin können die Kolloide hergestellt werden (s. Abb. 8), wobei das molare Verhältnis von Platin zu Alkaloid die Partikelgröße des kolloidalen Metalls bestimmt.

Bei Einsatz dieser chiral stabilisierten Platinkolloide in Cyclohexan sollte aufgrund der in dieser Arbeit bereits gewonnenen Erkenntnisse sowohl eine Auswaschung des Alkaloids von der Metalloberfläche als auch die Hydrierung des Modifiers verhindert und dadurch eine hohe Langzeitstabilität des Katalysators erreicht werden, was im folgenden Abschnitt untersucht wurde.

4.2.1 Einfluß des Lösungsmittels

Bislang wurden die chiral stabilisierten Platinkolloide nur in Essigsäure unter Zugabe von Methanol zur enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat eingesetzt. Dabei wurde stets mit einem 25fachen Überschuß an zusätzlichem Alkaloid gearbeitet, um eine Agglomeration der Platinpartikel in der Reaktionslösung zu verhindern [46].

Ob sich das Metallkolloid auch in anderen Lösungsmitteln wie z. B. Cyclohexan, in dem keine Hydrierung des aromatischen Ringsystems des Alkaloids stattfindet (vgl. Kap. 4.1.2), einsetzen läßt, wurde nicht untersucht. Daher wurden in Anlehnung an [46] chiral stabilisierte Platinkolloide mit einem molaren Platin:DHCIN-Verhältnis von 1:2 hergestellt und zuerst in verschiedenen Lösungsmitteln zur enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat bei 60 bar und 20 °C allerdings ohne Zugabe von zusätzlichem Modifier eingesetzt. Zu diesem Zweck wurden jeweils 10 ml der kolloidalen Lösung (Pt-Gehalt: 12,5 mg, s. Kap. 3.3.2) bis zur Trockene eingeeengt und anschließend in dem Lösungsmittel wieder aufgenommen, in dem die Reduktion von Ethylpyruvat durchgeführt wurde. Eine Ausnahme davon bildet die Reaktion in Wasser, da das Kolloid bereits nach der Herstellung in wäßriger Lösung vorlag. Die Aktivitäten und Enantiomerenüberschüsse, die mit dem Platinkolloid in den verschiedenen Lösungsmitteln erreicht wurden, sind in Abb. 26 dargestellt.

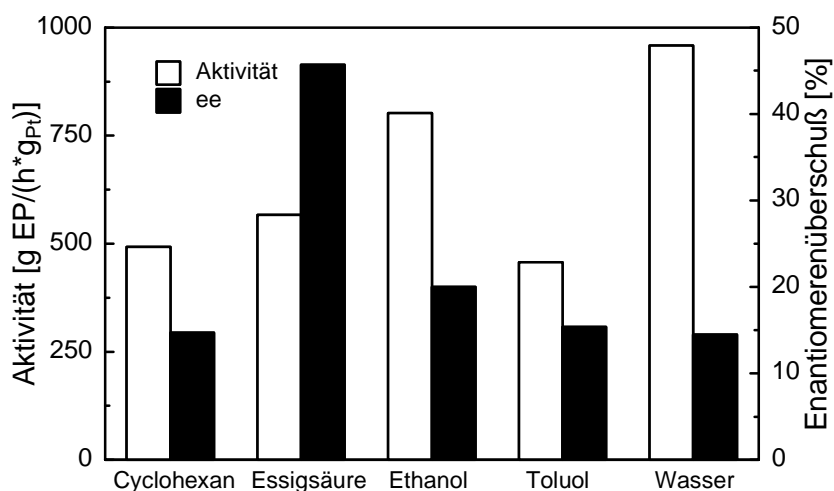


Abb. 26. Aktivität und Enantiomerenüberschuß bei der enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat mit dem Dihydrocinchonidin stabilisierten Platinkolloid in verschiedenen Lösungsmitteln bei 60 bar und 20 °C

Aus Abb. 26 ist ersichtlich, daß das Dihydrocinchonidin stabilisierte Platinkolloid auch in anderen Lösungsmitteln als Essigsäure zur enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat eingesetzt werden kann. Ähnlich wie bei modifizierten heterogenen Platinkatalysatoren [22, 24, 36] werden die katalytischen Leistungen durch die Wahl des Lösungsmittels beeinflusst. Auffällig in Abb. 26 ist, daß in den unpolaren Lösungsmitteln Cyclohexan bzw. Toluol nahezu die gleiche Aktivität und Enantioselektivität erreicht werden.

Die relativ hohe Aktivität, die das chiral stabilisierte Platinkolloid in Wasser zeigt, kann eine Folge des fehlenden Trocknungsschritts vor dem Einsatz zur enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat sein. Während des Trocknungsvorgangs für den Einsatz in den anderen Lösungsmitteln war das kolloidale Metall Luftsauerstoff ausgesetzt, so daß eine partielle Oxidierung der katalytisch aktiven Zentren nicht auszuschließen ist. Eine thermische Aktivierung bei 400 °C im Wasserstoffstrom vor dem Hydriereinsatz, die sich für die heterogenen Katalysatoren als vorteilhaft erwiesen hat [39], war für das kolloidale System nicht möglich. Eine derartige Vorbehandlung hätte das stabilisierende Alkaloid gleichsam reduziert.

In Essigsäure wurde zwar ein vergleichsweise hoher Enantiomerenüberschuß von über 45 % erzielt, jedoch bildete sich während der Umsetzung von Ethylpyruvat ein Metallniederschlag, der in den anderen Lösungsmitteln nicht beobachtet wurde. Dieses kann auf die gleichzeitige Hydrierung des Modifiers während der katalytischen Reduktion zurückgeführt werden (vgl. Kap. 4.1.1), aus der eine unzulängliche Stabilisierung der Platinpartikel und folglich eine Zusammenlagerung des Metallkolloids resultiert. Um eine Agglomeration zu verhindern, wurde von Bönemann stets zusätzliches Dihydrocinchonidin zur Reaktionslösung zugefügt [45, 46], welches in Lösungsmitteln, in denen keine Hydrierung des Modifiers stattfindet, wie z. B. Cyclohexan (vgl. Kap. 4.1.2), nicht nötig ist. In diesen Lösungsmitteln sollte das chiral stabilisierte Platinkolloid auch ohne Zugabe von weiterem Modifier eine hohe Langzeitstabilität aufweisen, welches im nächsten Abschnitt untersucht wurde.

4.2.2 Langzeitverhalten des chiral stabilisierten Platinkolloids in Cyclohexan

Die Untersuchung der Langzeitstabilität des 10,11-Dihydrocinchonidin stabilisierten Platinkolloids in Cyclohexan erfolgte in Form von mehreren aufeinanderfolgenden

Batch-Einsätzen bei 60 bar und 20 °C. Dazu wurde die wäßrige Kolloidlösung nach der Herstellung (s. Kap. 3.3.2) bis zur Trockene eingeeengt und anschließend in Cyclohexan wieder gelöst. Die Reduktion von Ethylpyruvat erfolgte ohne Zugabe von Modifizier vor den einzelnen Hydrierzyklen. Nach vollständiger Umsetzung des Edukts wurde lediglich neues Substrat zu der Reaktionslösung gegeben. Danach wurde die enantioselektive Hydrierung erneut gestartet. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Abb. 27 dargestellt.

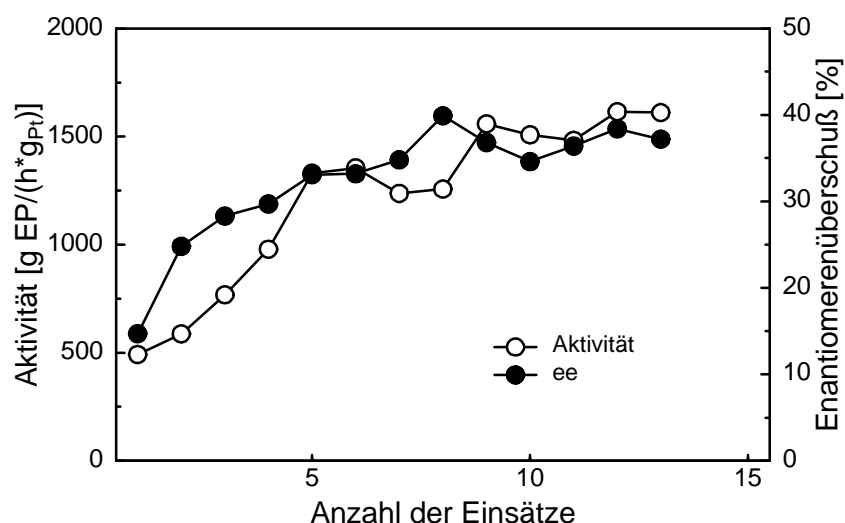


Abb. 27. Aktivität und Enantiomerenüberschuß des chiral stabilisierten Platinkolloids bei Mehrfacheinsatz mit vollständigem Umsatz der enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat in Cyclohexan bei 60 bar und 20 °C ohne Zugabe von Cinchonidin vor den einzelnen Hydrierzyklen

Die Abb. 27 zeigt ganz deutlich, daß das chiral modifizierte Metallkolloid ähnlich wie der heterogene Platinkatalysator (vgl. Kap. 4.1.2) in Cyclohexan auch ohne Zugabe von Modifizier zwischen den einzelnen Einsätzen zur enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat eine hohe Langzeitstabilität besitzt. Die Aktivität steigt in den ersten fünf Hydrierzyklen sehr stark an, ist dann ungefähr ab dem achten Einsatz relativ konstant. Die Enantioselektivität steigt bis dahin ebenfalls mit jedem Einsatz von 15 auf fast 40 % und bleibt in den folgenden Hydrierungen etwa auf diesem Niveau. Der Anstieg der katalytischen Leistungen des kolloidalen Platins bei Mehrfacheinsatz wird wahrscheinlich von einer Aktivierung der Platinpartikel hervorgerufen. Bei Heterogenkatalysatoren bewirkt eine thermische Vorbehandlung im H₂-Strom vor der enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat eine deutliche Verbesserung von Aktivität sowie Enantioselektivität [39]. Der Grund dafür ist die Reduktion von Platin-

oxiden, die durch den Kontakt des Katalysators mit Luftsauerstoff gebildet werden. Durch die Vorbehandlung des katalytischen Materials werden diese Oxide reduziert, wovon die Platinstruktur unverändert bleibt, die Aktivität und Enantioselektivität jedoch gesteigert werden [39]. Da das chiral stabilisierte Platinkolloid während des Trocknungsvorgangs vor dem ersten Hydrierzyklus Luftsauerstoff ausgesetzt und eine derartige reduktive Vorbehandlung nicht möglich war, erfolgte die Reduktion der Oxide und folglich die Aktivierung der Platinpartikel erst in der Reaktionslösung während der ersten Einsätze, wodurch die katalytischen Leistungen positiv beeinflusst wurden.

4.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Um eine stärkere Adsorption des Modifiers auf der Metalloberfläche zu erreichen, wurde das Konzept der chiral stabilisierten Platinkolloiden von Bönemann und seinen Mitarbeitern [45] für diese Arbeit übernommen und diese zur enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat eingesetzt. Dabei zeigte sich, daß die katalytische Reduktion nicht nur in Essigsäure, in der die Metallkolloide bislang eingesetzt wurden [45, 46], sondern auch in organischen Lösungsmitteln wie Cyclohexan, Toluol und Ethanol möglich ist. Allerdings erfolgte in Essigsäure wahrscheinlich aufgrund der Hydrierung des aromatischen Ringsystems des Alkaloids während der Umsetzung von Ethylpyruvat (vgl. Kap. 4.1.1) eine Agglomeration der Platinpartikel und damit verbunden ein Metallniederschlag, was von Bönemann durch Zugabe von zusätzlichem Alkaloid zur Reaktionslösung verhindert wurde [45, 46]. In Cyclohexan, in dem keine Hydrierung des Chinolinteils während der Reduktion von Ethylpyruvat stattfindet (vgl. Kap. 4.1.2), wurde dieser Metallniederschlag des kolloidalen Platins nicht beobachtet.

Bei Mehrfacheinsatz in Cyclohexan zeigte das Dihydrocinchonidin stabilisierte Platinkolloid ähnlich wie der $\text{Pt}/\text{Al}_2\text{O}_3$ -Katalysator (s. Kap. 4.1.2) auch ohne Zugabe von chiralem Modifier zwischen den einzelnen Hydrierzyklen eine hohe Langzeitstabilität. Im Gegensatz zur Essigsäure (s. Kap. 4.1.1) ist in Cyclohexan eine vollständige Umsetzung des Substrats ohne Absinken der Aktivität bzw. Enantioselektivität auch bei Einsatz des kolloidalen Platins möglich. Allerdings ist der quasi-homogene Platin-katalysator schlecht von der Reaktionslösung abzutrennen, was einen möglichen technischen Einsatz erschwert. Daher wurde nach einer Methode gesucht, das Platinkolloid zu heterogenisieren, was im nächsten Abschnitt beschrieben ist.

4.3 Heterogenisierung der chiral stabilisierten Platinkolloide

Der technische Einsatz chiraler Homogenkatalysatoren wird oft durch Probleme bei der Abtrennung und dem Recycling sowie durch eine mangelnde Langzeitstabilität verhindert. Daher wurden in den letzten Jahren zahlreiche und umfassende Untersuchungen zur Heterogenisierung bzw. Immobilisierung solcher Katalysatoren gemacht (s. Kap. 2.3), um eine einfachere Handhabung und eine höhere Stabilität des Katalysators zu erreichen. Oft wurde jedoch neben einem Absinken der Aktivität auch ein teilweiser oder gar vollständiger Verlust der Enantioselektivität verzeichnet. Problematisch ist auch das Ablösen von katalytisch aktivem Material und die unzureichende Stabilität des heterogenisierten Katalysators [137].

Um das quasi-homogene chiral stabilisierte Platinkolloid, welches bei der enantio-selektiven Hydrierung von Ethylpyruvat in Cyclohexan bereits eine hohe Langzeitstabilität aufweist (s. Kap. 4.2.2), in eine makroskopisch handhabbare Form zu überführen und dadurch eine Rückhaltung im Reaktor bzw. eine leichte Abtrennung von der Flüssigphase zu erreichen, wurde eine neuartige Heterogenisierungsmethode entwickelt, die in Zusammenarbeit mit dem Institut für Angewandte Chemie Berlin-Adlershof e. V. auch auf homogene Katalysatorsysteme mit ionisch-funktionalisierten Liganden übertragen werden konnte [217, 218].

Diese neuentwickelte Heterogenisierungsmethode für chiral modifizierte Platinkolloide basiert auf dem Einschluß des Katalysators im dreidimensionalen Netzwerk eines Polyelektrolyten aufgrund elektrostatischer Wechselwirkungen geladener ionischer Gruppen des Kolloids (positiv geladen) und entgegengesetzt geladener Polyelektrolyte (Abb. 28). Aufgrund der hohen Ladungsdichte innerhalb dieser polymeren salzartigen Verbindung ist die Rückhaltung des Katalysators so stark, daß nahezu kein Leaching der Aktivkomponente zu beobachten ist [217]. Allerdings können aufgrund des engen Netzwerks Diffusionsprobleme auftreten.

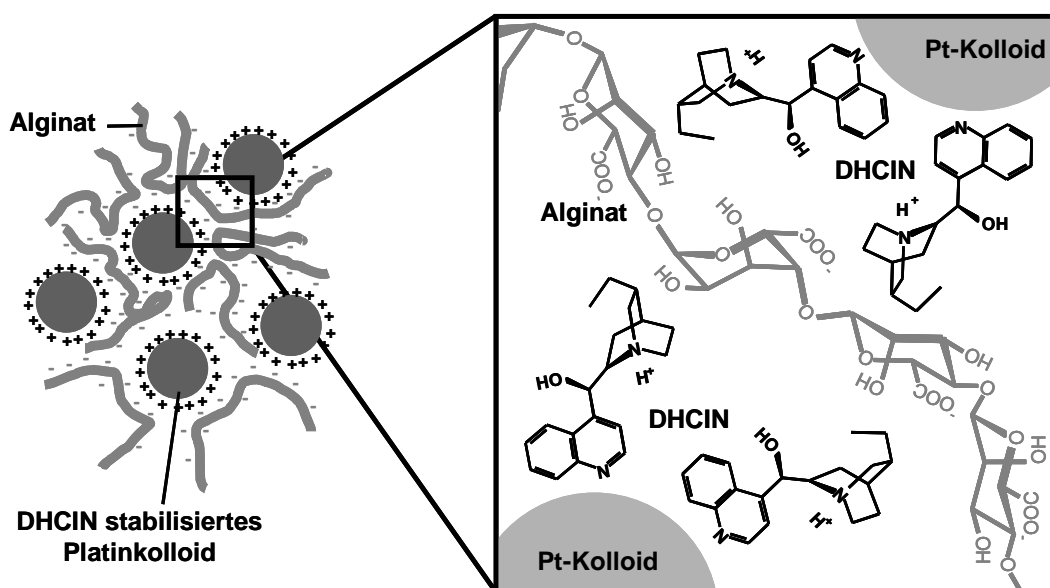


Abb. 28. Schematische Darstellung der Heterogenisierung des chiral stabilisierten Platinkolloids durch elektrostatische Wechselwirkung zwischen dem chiral stabilisierten Platinkolloid und Alginat als Polyanion

Im Gegensatz zur Adsorption an Ionenaustauschern beruht dieses neuartige Heterogenisierungskonzept darauf, daß ein dreidimensionales Polymernetzwerk um den Katalysator (z. B. Kolloide, Homogenkatalysatoren) herum aufgebaut wird. Der Ein-schluß in dieses Netzwerk wird sehr leicht durch Mischen von Lösungen des Poly-elektrolyten und des Kolloids bzw. des Übergangsmetallkomplexes erreicht. Dement-sprechend wird die polymere Matrix in Gegenwart der katalytisch aktiven Metall-komponente geformt, wodurch eine ideale Einhüllung und homogene Verteilung des aktiven Katalysators im polymeren Material infolge der freien Beweglichkeit der Komponenten in Lösung erreicht wird. Aufgrund der flexiblen Struktur des Poly-elektrolyten sind Änderungen in der Konformation des Katalysators während der Reaktion, die gerade bei homogenen Katalysatoren für eine hohe Enantioselektivität von großer Bedeutung sind, wahrscheinlich weniger behindert als bei einer Immobi-li-sierung auf anorganischen oder organischen Trägern (z. B. modifizierte Silica-materialien oder Ionenaustauscherharze), welche eine starre und vorgeformte Struktur besitzen. Ebenso ist die Herstellung der heterogenisierten Katalysatoren über die flüssige Phase besonders schonend speziell für die Metallkomplexe, da sterische Veränderungen zu vernachlässigen sind.

Ein signifikantes Merkmal dieser neuartigen Heterogenisierungsmethode ist die einfache Herstellungsprozedur der immobilisierten Katalysatoren (Abb. 29). Für den Einschluß des chiral stabilisierten Platinkolloids werden lediglich die wäßrigen Lösungen des Polyelektrolyten und des Katalysators zusammengegeben und durch eine Kanüle auf eine geeignete Oberfläche z. B. eine PE-Folie getropft. Nach der vollständigen Trocknung kann der heterogenisierte Katalysator sehr leicht von der PE-Folie entfernt und sofort zur katalytischen Reduktion von Ethylpyruvat eingesetzt werden.

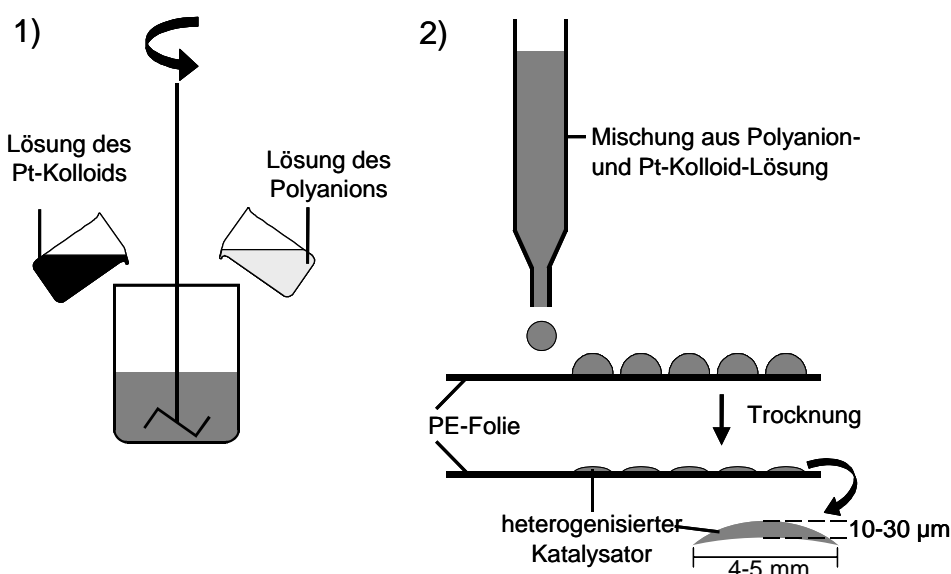


Abb. 29. Schematische Darstellung der Heterogenisierungsprozedur für chiral stabilisierte Pt-Kolloide: 1) Mischen der Lösungen von Kolloid und Polyelektrolyten, 2) Auftropfen der gemischten Lösungen auf eine geeignete Oberfläche (z. B. eine PE-Folie) und anschließende Trocknung der Tropfen

Der Einsatz der heterogenisierten Platinkolloide ist auf unpolare Lösungsmittel beschränkt. In polaren Lösungsmitteln oder bei unvollständiger Trocknung der Katalysatorpartikel erfolgt eine teilweise bzw. vollständige Auflösung des ionischen Komplexes aus Polyelektrolyt und Platinkolloid, wie Untersuchungen zur Stabilität des heterogenisierten Katalysators zeigten (Abb. 30). Dazu wurden die vollständig getrockneten Katalysatorpartikel in dem jeweiligen Lösungsmittel mehrere Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt.

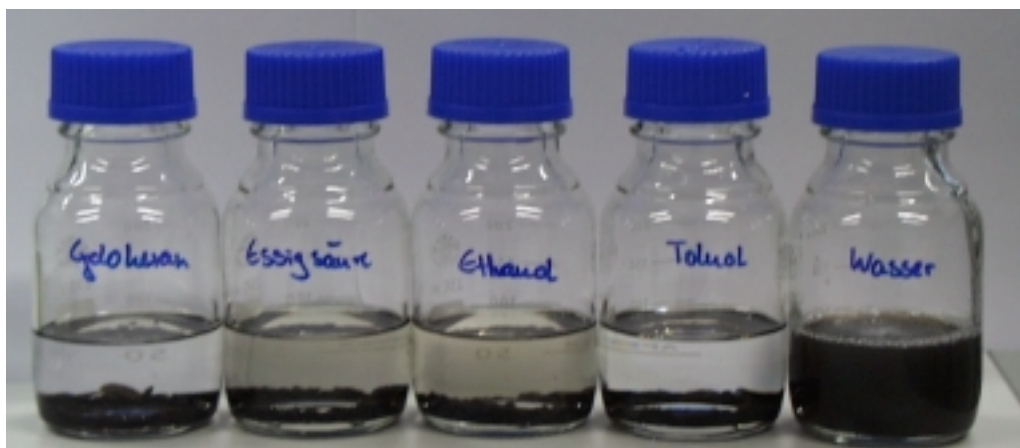


Abb. 30. Stabilität des heterogenisierten Katalysators in verschiedenen Lösungsmitteln

Die Abb. 30 zeigt, daß sich der heterogenisierte Platinkatalysator in Wasser vollständig aufgelöst hat; die Lösung ist tiefbraun. Dieses wurde bereits nach wenigen Minuten beobachtet. In Essigsäure und Ethanol wird das Platinkolloid nur zu einem geringen Teil herausgelöst, welches an der leichten Trübung der überstehenden Lösung zu erkennen ist. Im Gegensatz dazu ist in Cyclohexan und Toluol kein Herauslösen des kolloidalen Platinkatalysators zu erkennen; die Lösung ist klar. In diesen Lösungsmitteln ist die Retention des katalytisch aktiven Metalls so stark, daß nahezu kein Metall-Leaching während der katalytischen Reaktion zu beobachten ist [217]. Voraussetzung dafür ist allerdings, daß der heterogenisierte Katalysator bei der Herstellung (Abb. 29) vollständig getrocknet wird. Geringe Mengen Wasser bewirken ähnlich wie die oben erwähnten polaren Lösungsmittel, daß die ionische Bindung zwischen Polyelektrolyt und Platinkolloid wieder aufgebrochen und ein Leaching des Metalls in die Reaktionslösung beobachtet wird.

4.4 Einsatz der heterogenisierten chiral stabilisierten Platinkolloide

Für die Rückhaltung der chiral stabilisierten Platinkolloide, die bei der enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat in Cyclohexan eine hohe Langzeitstabilität aufweisen, jedoch nicht einfach von der Reaktionslösung abzutrennen sind (s. Kap. 4.2.2), wurde eine neuartige Heterogenisierungsmethode (s. Kap. 4.3) entwickelt. Die Anwendung der heterogenisierten Platinkolloide in der katalytischen Hydrierung von Ethylpyruvat ist im folgenden Teil der Arbeit beschrieben.

4.4.1 Einfluß des Polyelektrolyten

Zunächst wurde die Abhängigkeit der katalytischen Leistungen des chiral stabilisierten Platinkolloids von dem bei der Heterogenisierung verwendeten Polyanion untersucht. Dazu wurden verschiedene Polysaccharide mit Carboxy- bzw. Sulfatgruppen (s. Abb. 16) ausgewählt und zur Heterogenisierung von 100 ml des Dihydrocinchonidin stabilisierten Platinkolloids (Pt-Gehalt: 125 mg, s. Kap. 3.3.2) eingesetzt. Das molare Verhältnis von Platin zu einer Monosaccharideinheit des Polyanions wurde bei dieser Untersuchung konstant gehalten und betrug stets 1:10. Nach vollständiger Trocknung wurde das heterogenisierte Platinkolloid im Katalysatorkorb zur enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat bei 60 bar und 20 °C in Cyclohexan eingesetzt. Die Aktivitäten und Enantiomerenüberschüsse, die dabei beobachtet wurden, sind in Abb. 32 dargestellt.

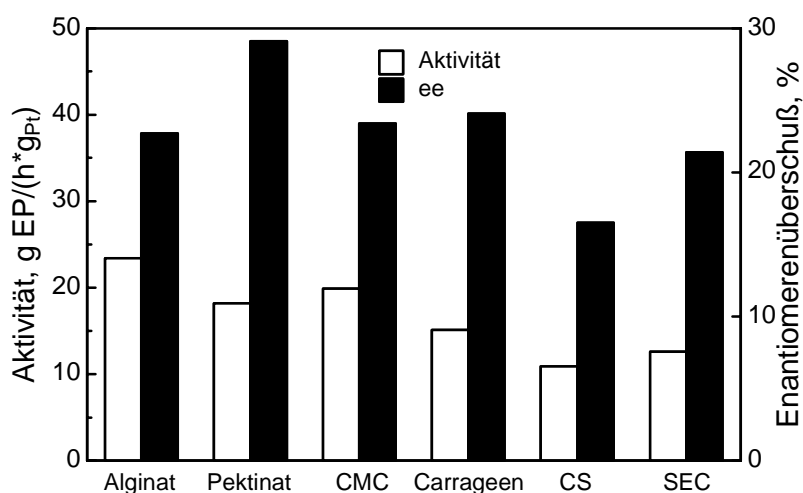


Abb. 31. Aktivität und Enantiomerenüberschuß des Dihydrocinchonidin stabilisierten Platinkolloids bei Einschluß in verschiedene Polyanionen und bei Einsatz zur enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat in Cyclohexan

Die verschiedenen Polyanionen, die durch Carboxy- oder Sulfatgruppen funktionalisiert sind (s. Abb. 16), eignen sich alle für die Heterogenisierung der chiral stabilisierten Platinkolloide. Mit jedem dieser Polysaccharide konnte der Polyelektrolyt-Katalysator hergestellt werden. Diese Katalysatoren erwiesen sich als aktiv und selektiv bei der enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat in Cyclohexan (Abb. 31). Das Dihydrocinchonidin stabilisierte Platinkolloid zeigte bei Einschluß in carboxygruppenfunktionalisierte Polyanionen eine geringfügig höhere Aktivität als bei Heterogenisie-

rung in Polysaccharide, die mit Sulfatgruppen funktionalisiert sind. Bei Verwendung von Alginat wurde die höchste Aktivität des heterogenisierten Platinkolloids beobachtet. Auf die Enantioselektivität hatte die funktionelle Gruppe des verwendeten Polyelektrolyten keinen signifikanten Einfluß. In Pektinat eingeschlossen, erreichte das Kolloid mit 29 % die höchste optische Ausbeute. Im Gegensatz dazu wurde beim ersten Einsatz des freien Platinkolloids in Cyclohexan nur 15 % ee erzielt (s. Abb. 26).

Da die katalytischen Leistungen des chiral stabilisierten Kolloids kaum von der Wahl des zur Heterogenisierung verwendeten Polyanions abhängen, wurde für die weiteren Untersuchungen Alginat für den Einschluß des kolloidalen Metalls verwendet.

4.4.2 Langzeitverhalten der heterogenisierten Platinkolloide

Nachdem in Kap. 4.4.1 gezeigt wurde, daß der Polyelektrolyt-Katalysator erfolgreich zur enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat eingesetzt werden kann, wurde das Langzeitverhalten des heterogenisierten Platinkolloids bei Einsatz in Cyclohexan untersucht. Dafür wurden 200 ml des Dihydrocinchonidin stabilisierten Platinkolloids (Pt-Gehalt: 250 mg, s. Kap. 3.3.2) in Alginat eingeschlossen und nach vollständiger Trocknung mehrfach hintereinander zur Reduktion von Ethylpyruvat in einem Katalysatorkorb eingesetzt. Nach vollständiger Umsetzung des Substrats wurde die Reaktion durch Abschalten des Rührwerks gestoppt, der Katalysator von der Reaktionslösung abgetrennt, gewaschen und in neuem Lösungsmittel und mit neuem Edukt wieder eingesetzt. Vor keiner Hydrierung erfolgte eine Zugabe von chiralem Modifizier. In Abb. 32 sind die katalytischen Leistungen des heterogenisierten Platinkolloids bei Mehrfacheinsatz zur enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat in Cyclohexan bei 60 bar und 20 °C dargestellt.

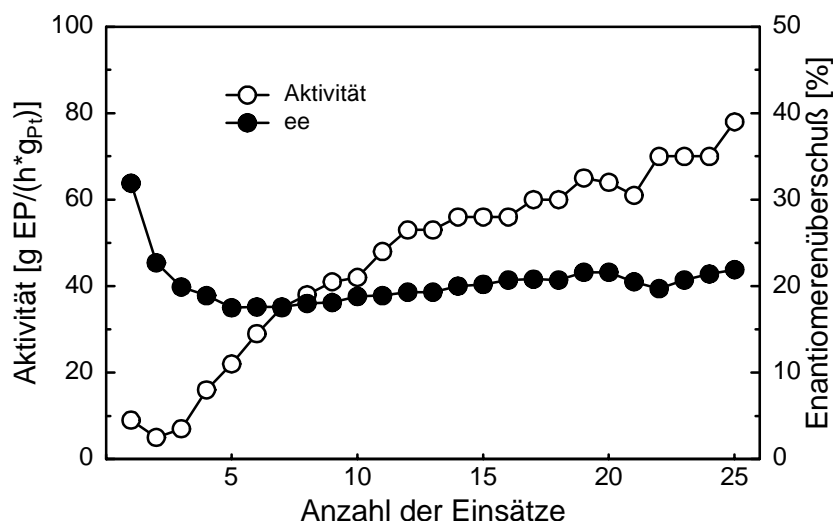


Abb. 32. Aktivität und Enantiomerenüberschuß des in Alginat eingeschlossenen Dihydrocinchonidin stabilisierten Platinkolloids bei Mehrfacheinsatz zur enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat in Cyclohexan

Das heterogenisierte chiral stabilisierte Platinkolloid zeigt ähnlich wie das freie Kolloid (s. Kap. 4.2.2) bei Mehrfacheinsatz zur enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat in Cyclohexan eine sehr hohe Langzeitstabilität (Abb. 32), läßt sich aber in Gegensatz zum freien Kolloid sehr einfach von der Reaktionslösung abtrennen.

Die Aktivität ist bei den ersten Einsätzen sehr gering, nimmt jedoch mit jedem weiteren Hydrierzyklus bis auf fast 80 g EP/h*g_{Pt} zu. Allerdings beträgt sie nur ca. ein Zwanzigstel von der des freien Kolloids (s. Abb. 27), was auf starke Diffusionsprobleme innerhalb des engen Polymernetzwerks hindeutet. Die Enantioselektivität ist bei den ersten Einsätzen des heterogenisierten Platinkolloids etwas höher, stabilisiert sich aber ab dem vierten Hydrierzyklus auf über 20 % ee. Nur nach den ersten drei Reduktionen von Ethylpyruvat ist etwas Platinkolloid in der Reaktionslösung durch AAS-Messungen nachzuweisen (< 1 mg/l Pt). Das bedeutet, daß weniger als 0,06 % der eingesetzten Platinmenge aus dem heterogenisierten Katalysator herausgelöst wurde. Danach wurde kein Metall-Leaching aus der Alginatmatrix mehr beobachtet (Nachweisgrenze des AAS-Systems: 0,001 mg/l Pt). Wahrscheinlich werden nur oberflächlich anhaftende Kolloidteilchen während der ersten Einsätze ausgewaschen. Innerhalb der Polymeren Matrix ist die Rückhaltung aufgrund der hohen Ladungsdichte so hoch, daß das Platinkolloid effektiv zurückgehalten wird.

Der Anstieg der katalytischen Aktivität, der bei Mehrfacheinsatz des freien Platinkolloids ebenfalls zu beobachten war, wurde bei letzterem wahrscheinlich durch eine Aktivierung der Platinpartikel hervorgerufen (s. Kap. 4.2.2). Durch den Kontakt mit Luftsauerstoff können auf der Katalysatoroberfläche Platinoxide gebildet werden, die entweder bei einer thermischen Vorbehandlung bei 400 °C im Wasserstoffstrom [39] oder im Verlauf der ersten katalytischen Hydrierzyklen (s. Kap. 4.2.2) reduziert werden. Dadurch werden sowohl die Aktivität als auch die Selektivität des Katalysators gesteigert (mikrokinetischer Effekt). Beim heterogenisierten Platinkolloid wurde jedoch im Gegensatz zum freien Kolloid (s. Abb. 27) neben dem Anstieg der Aktivität keine gleichzeitige Verbesserung der Enantioselektivität beobachtet. Daher ist die Erhöhung der Aktivität nicht auf die Reduktion der Platinoxide und der damit verbundenen Aktivierung der Platinpartikel zurückzuführen.

Der Abfall der Katalysatoraktivität des chiral stabilisierten Platinkolloids durch die Heterogenisierung auf ungefähr ein Zwanzigstel von der des freien Kolloids (s. Abb. 27) läßt darauf schließen, daß die Geschwindigkeit der katalytischen Reaktion durch die Geschwindigkeit des Stofftransportes limitiert ist. Allerdings findet im Verlauf des Mehrfacheinsatzes offensichtlich ein Formierungsprozeß statt, wodurch die Diffusion der Reaktanden in der Alginatmatrix erleichtert wird, was eine Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit hervorruft (makrokinetischer Effekt). Der Mechanismus von diesem Formierungsprozeß ist allerdings bislang völlig unklar. Vielleicht quellen die heterogenisierten Platinpartikel durch die gebildeten Produkte R- und S-Ethyl-lactat, die etwas polarer sind als das Lösungsmittel, ein wenig auf, so daß der Stofftransport innerhalb der Polymermatrix etwas verbessert wird.

4.4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Für die Heterogenisierung von chiral stabilisierten Platinkolloiden ist ein neuartiges Konzept entwickelt und ihre Einsatzmöglichkeit zur enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat getestet worden. Diese neuartige Heterogenisierungsmethode basiert auf dem Einschluß von Katalysatoren in einem dreidimensionalen Netzwerk eines Polyelektrolyten durch elektrostatische Anziehung zwischen dem Polyelektrolyten und einem entgegengesetzt geladenen Katalysator, der entweder ein chiral stabilisiertes Platinkolloid oder auch ein homogener Katalysator mit ionisch-funktionalisierten Liganden sein kann. Signifikante Merkmale dieser neuartigen Heterogenisierungsmethode sind eine einfache Herstellungsmethode, die einfache Abtrennung

und gute Rückhaltung des aktiven Metalls in der polymeren Matrix und die hohe Langzeitstabilität der heterogenisierten Katalysatoren. Mehrere Polyanionen erwiesen sich als geeignet für die Heterogenisierung von chiral stabilisierten Platin-kolloiden. Durch Verwendung von Alginat konnte ein langzeitstabiler Katalysator hergestellt werden, der während 25 Einsätzen zur enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat konstante Enantioselektivität, gute Aktivität und nahezu kein Platin-Leaching zeigte und der im Gegensatz zum freien Kolloid sehr einfach von der Reaktionslösung abzutrennen war.

5 Zusammenfassung

Die chirale Modifizierung von Platinkatalysatoren mit Chinaalkaloiden ist ein sehr erfolgreiches Konzept, um eine Enantiodifferenzierung bei der Hydrierung von α -Ketoestern zu erreichen. Dieser Reaktionstyp zur Herstellung von optisch aktiven Produkten wurde in den letzten Jahren sehr intensiv und systematisch untersucht, um das katalytische System zu optimieren und den chiral modifizierten Katalysatoren ein breiteres Anwendungsgebiet zu erschließen. Unter optimierten Bedingungen können technisch relevante Enantiomerenüberschüsse von 95 % erreicht werden. Allerdings behindert die fehlende Langzeitstabilität der chiral modifizierten Platinkatalysatoren ihren Einsatz in einem technischen Prozeß. Eine hohe Enantioselektivität kann bislang nur durch Zugabe von neuem Modifier vor jedem Hydrierzyklus bzw. durch Zusatz des chiralen Hilfsstoffs in der Substratlösung bei einem kontinuierlichen Verfahren gewährleistet werden. Ursachen hierfür sind zum einen die gleichzeitige Hydrierung des Modifiers unter den Reaktionsbedingungen, zum anderen die Desorption des chiralen Hilfsstoffs von der Katalysatoroberfläche und seine Auswaschung aus der Reaktionslösung im kontinuierlichen Betrieb.

Im Vordergrund dieser Arbeit stand die Verbesserung des Langzeitverhaltens chiral modifizierter Platinkatalysatoren bei Einsatz zur enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat als Modellreaktion. Dazu wurden die chemischen Veränderungen des chiralen Hilfsstoffs während der Umsetzung des Substrats sowie der Einfluß reaktionstechnischer Bedingungen auf die Stabilität des Modifiers untersucht. Es sollten zum einen Reaktionsbedingungen gefunden werden, unter denen die katalytische Reaktion mit hoher Aktivität und Selektivität ohne Hydrierung des chiralen Hilfsstoffs stattfindet, zum anderen sollte ein heterogenes chirales Katalysatorsystem entwickelt werden, bei dem die Desorption des Modifiers verhindert wird und das eine hohe Langzeitstabilität aufweist.

Die Hydrierung des chiralen Modifiers Cinchonidin am aromatischen Ringsystem setzt dessen Effektivität in der Enantiodifferenzierung aufgrund schlechterer Adsorption auf der Katalysatoroberfläche herab. Wenn kein neuer Modifier vor jedem Hydrierzyklus zur Reaktionslösung zugegeben wird, wird dadurch die Langzeitstabilität der chiral modifizierten Platinkatalysatoren verringert. Allerdings ist der Zeitpunkt, zu dem diese Hydrierung einsetzt, bisher unbekannt gewesen. Daher wurden die

Hydrierprodukte von Cinchonidin, die während der Reduktion von Ethylpyruvat in Abhängigkeit vom Umsatz des Substrats durch GC/MS-Messungen bestimmt. Es zeigte sich, daß die Wahl des Lösungsmittels einen entscheidenden Einfluß auf die Stabilität des Modifiers und damit auf das Langzeitverhalten des chiral modifizierten Platinkatalysators hat (Abb. 33).

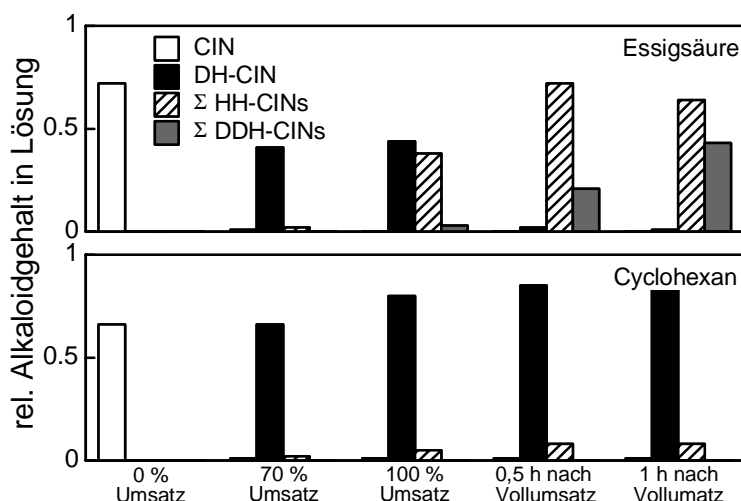


Abb. 33. Vergleich des Gehalts an Alkaloidderivaten, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten der enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat mit einem Pt/Al₂O₃-Katalysator in Essigsäure bzw. Cyclohexan in der Reaktionslösung mittels GC/MS-Messungen nachgewiesen wurden

Sowohl in Essigsäure als auch in Cyclohexan wurde der zur Modifizierung des Platinkatalysators eingesetzte chirale Hilfsstoff Cinchonidin schnell zu 10,11-Dihydrocinchonidin umgesetzt, welches in gleicher Weise wie Cinchonidin selbst eine hohe Enantioselektivität induziert. Bis zu einem Ethylpyruvatumsatz von ca. 70 % wurde Dihydrocinchonidin nur wenig weiter hydriert. Dieses lag zu diesem Zeitpunkt hauptsächlich neben geringen Spuren von Cinchonidin sowie einer kleinen Menge an hexahydrierten Alkaloidspezies in beiden Lösungsmitteln vor. Nach der vollständigen Umsetzung des Substrats sankt der Gehalt an Dihydrocinchonidin sehr schnell ab bei Verwendung von Essigsäure als Lösungsmittel. Hingegen blieb er in Cyclohexan nahezu konstant, auch wenn die enantioselektive Hydrierung von Ethylpyruvat nicht abgebrochen wurde. Es waren sogar noch Spuren des eigentlich eingesetzten Modifiers Cinchonidin mehr als eine Stunde nach Vollumsatz in der Reaktionslösung nachzuweisen, wenn Cyclohexan als Lösungsmittel eingesetzt wurde. Die Bildung der ringhydrierten Hexahydrocinchonidine begann in Essigsäure bereits vor der voll-

ständigen Umsetzung des Substrats. Im weiteren Verlauf stieg ihr Gehalt in der Reaktionslösung rapide an. Bereits eine halbe Stunde nach Vollumsatz waren hauptsächlich diese Alkaloidderivate in der essigsauren Lösung zu finden. Im Gegensatz dazu wurde nur eine kleine Menge der hexahydrierten Alkaloidderivate nach vollständigem Umsatz von Ethylpyruvat in Cyclohexan gefunden, deren Konzentration kaum weiter anstieg. Die Bildung der vollständig hydrierten Dodecahydrocinchonidine wurde in diesem Lösungsmittel überhaupt nicht beobachtet. In Essigsäure jedoch wurden diese bereits vor der vollständigen Umsetzung des Substrats nachgewiesen und ihr Gehalt stieg danach dramatisch weiter an. Eine Stunde nach Vollumsatz betrug ihr Anteil bereits über 40 % der gesamten Alkaloidmenge.

Diese Ergebnisse zeigten, daß die Zerstörung des chiralen Modifiers durch Hydrierung des aromatischen Ringsystems in Essigsäure verstärkt nach vollständiger Umsetzung des Substrats einsetzte, wodurch starke Verluste an Aktivität und Enantioselektivität bei wiederholtem Einsatz der chiral modifizierten Platinkatalysatoren verursacht wurden. Durch Vermeidung von Vollumsatz bzw. durch Abbruch der enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat bei einem Umsatz von 70 % konnte die geringe Langzeitstabilität des Pt/Al₂O₃-Katalysators in Essigsäure so verbessert werden, daß Aktivität und Enantioselektivität auch ohne Zusatz von neuem Modifier vor jedem Hydrierzyklus über zehn Einsätze hinweg konstant blieben. Die Zerstörung des chiralen Hilfsstoffs wurde durch diese geänderte Reaktionsführung verhindert, wie durch GC/MS-Messungen nachgewiesen wurde. Im Gegensatz dazu wurde in Cyclohexan der chirale Hilfsstoff nur in einem sehr geringen Ausmaß am Chinolinteil hydriert. Auch nach der vollständigen Umsetzung des Substrats setzt keine verstärkte Hydrierung und somit Zerstörung des chiralen Hilfsstoffs ein, so daß seine Stabilität durch die Wahl dieses Lösungsmittels erheblich gesteigert wurde. Infolgedessen zeigte der chiral modifizierte Katalysator in diesem Lösungsmittel trotz Vollumsatz bei Mehrfacheinsatz eine hohe Langzeitstabilität.

Um eine stärkere Anbindung des Modifiers auf der Platinoberfläche zu erreichen und somit seine Auswaschung aus der Reaktionslösung zu verhindern, wurden chiral modifizierte Platinkolloide hergestellt und zur enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat in verschiedenen Lösungsmitteln eingesetzt. In diesem Katalysatorsystem übernimmt das Alkaloid nicht nur die Funktion des Stabilisators des Platin-

sols, sondern induziert gleichzeitig eine Enantioselektivität bei asymmetrischen Synthesen.

Ähnlich wie der Pt/Al₂O₃-Katalysator zeigte das Dihydrocinchonidin stabilisierte Platinkolloid bei Mehrfacheinsatz in Cyclohexan auch ohne Zugabe von chiralem Modifizier zwischen den einzelnen Hydrierzyklen eine hohe Langzeitstabilität. Auch bei Einsatz des kolloidalen Metalls war in Cyclohexan eine vollständige Umsetzung des Substrats ohne Absinken der Aktivität bzw. Enantioselektivität möglich. Allerdings konnte der quasi-homogene Platinkatalysator schlecht von der Reaktionslösung abgetrennt werden, was einen möglichen technischen Einsatz erschwert.

Für die Retention des quasi-homogenen chiral stabilisierten Platinkolloids wurde ein neuartiges Konzept zur Heterogenisierung entwickelt und in der enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat getestet. Dieses neue Heterogenisierungskonzept basiert auf dem Einschluß des katalytisch aktiven Materials im dreidimensionalen Netzwerk eines Polyelektrolyten aufgrund elektrostatischer Wechselwirkungen geladener ionischer Gruppen des Polyelektrolyten und einem entgegengesetzt geladenen Katalysator, der entweder ein chiral stabilisiertes Platinkolloid oder auch ein homogener Metallkomplex mit ionisch-funktionalisierten Liganden sein kann. Da der Einschluß des Kolloids in Lösung erfolgt, ist eine ideale Einhüllung und homogene Verteilung des katalytisch aktiven Materials in der Polymermatrix gewährleistet. Bei Einsatz in unpolaren Lösungsmitteln war die Rückhaltung des katalytisch aktiven Materials im Polymernetzwerk so stark, daß kein Metall-Leaching beobachtet wurden. In Wasser bzw. in polaren Lösungsmitteln wie Essigsäure oder Ethanol erfolgte eine vollständige bzw. partielle Auflösung der ionischen Bindung zwischen Polyelektrolyt und Platinkolloid, was zu einem Metall-Leaching in die Reaktionslösung führte.

Signifikante Merkmale dieser neuartigen Heterogenisierungsmethode sind eine einfache Herstellungsmethode, die einfache Abtrennung und gute Rückhaltung des aktiven Metalls in der polymeren Matrix und die hohe Langzeitstabilität der heterogenisierten Katalysatoren. Für die Heterogenisierung von chiral stabilisierten Platinkolloiden erwiesen mehrere Polyanionen als geeignet. Durch Verwendung von Alginat konnte mit dieser Heterogenisierungsmethode ein langzeitstabiler Katalysator hergestellt werden, der während 25 Einsätzen zur enantioselektiven Hydrierung von Ethylpyruvat in Cyclohexan konstante Enantioselektivität, gute Aktivität und nahezu kein Platin-Leaching zeigte und der im Gegensatz zum freien Kolloid sehr einfach von der Reaktionslösung abzutrennen war.

6 Literaturverzeichnis

- 1 V. Dubois, G. Jannes (Hrsg.); in: *Chiral Reactions in Heterogeneous Catalysis*, Plenum Press, New York, 1995, 1-2.
- 2 G. Blaschke, H.P. Kraft, K. Fickentscher, F. Köhler; *Chromatographische Racemattrennung von Thalidomid und teratogene Wirkung der Enantiomere*, *Arzneim. Forsch.* 29 (1979) 1640-1642.
- 3 D. Enders, R.W. Hoffmann; *Asymmetrische Synthese*, *Chemie in unserer Zeit* 19 (1985) 177-190.
- 4 D. Seebach; *Organische Synthese – wohin?*, *Angew. Chem.* 102 (1990) 1363-1409.
- 5 D. Arnzt, A. Schäfer; *Asymmetric hydrogenation*, in: *Metal Promoted Selectivity in Organic Synthesis* (Hrsg.: A.F. Noels, M. Graziani, A.J. Hubert), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1991, 161-189.
- 6 G.J.M. Hersbach, C.P. van der Beek, P.W.M. van Dijck; *The penicillins: Properties, biosynthesis, and fermentation*, in: *Biotechnology of Industrial Antibiotics* (Hrsg.: E.J. Vandamme), Marcel Dekker, New York, 1984, 45-140.
- 7 R.A. Sheldon (Hrsg.); *Fermentation processes*, in: *Chirotechnologie*, Marcel Dekker, New York, 1993, 103-142.
- 8 J. Rétey; *Stereospezifität von Enzymreaktionen*, *Chemie in unserer Zeit* 13 (1979) 65-77.
- 9 H. Wynberg; *Asymmetric catalysis by alkaloids*, in: *Topics in Stereochemistry* (Hrsg.: E.L. Eliel, S.H. Wilen, N.L. Allinger), Vol. 16, John Wiley & Sons, New York, 1986, 87-129.
- 10 W.S. Knowles, M.J. Sabacky; *Catalytic asymmetric hydrogenation employing a soluble, optically active, rhodium complex*, *Chem. Comm.* (1968) 1445-1446.
- 11 W.S. Knowles; *Application of organometallic catalysis to the commercial production of L-DOPA*, *J. Chem. Educ.* 63 (1986) 222-225.
- 12 H.U. Blaser, B. Pugin; *Scope and limitations of the application of heterogeneous enantioselective catalysts*, in: *Chiral Reactions in Heterogeneous Catalysis* (Hrsg.: G. Jannes, V. Dubois), Plenum Press, New York, 1995, 33-57.
- 13 S. Akabori, S. Sakurai, Y. Izumi, Y. Fujii; *An asymmetric catalyst*, *Nature* 178 (1956) 323-324.

- 14 A. Akamatsu, Y. Izumi, S. Akabori; *Studies on the silk-platinum catalyst. I. Its preparation and activity*, Bull. Chem. Soc. Jpn. 34 (1961) 1067-1072.
- 15 Y. Izumi; *Modified Raney nickel (MRNi) catalyst: Heterogeneous enantio-differentiating (asymmetric) catalyst*, Adv. Catal. 32 (1983) 215-271.
- 16 A. Tai, T. Harada; *Asymmetrically modified nickel catalysts*, in: Tailored Metal Catalysts (Hrsg.: Y. Iwasawa), Reidel, Dordrecht, 1986, 265-324.
- 17 Y. Orito, S. Imai, S. Niwa, G.-H. Nguyen; *Asymmetric hydrogenation of methyl benzoylformate using platinum-carbon catalysts modified with cinchonidine*, J. Synth. Org. Chem. Jpn. 37 (1979) 173-175.
- 18 Y. Orito, S. Imai, S. Niwa; *Asymmetric hydrogenation of methyl pyruvate using Pt-C catalysts modified with cinchonidine*, J. Chem. Soc. Jpn. 8 (1979) 1118-1120.
- 19 Y. Orito, S. Imai, S. Niwa; *Asymmetric hydrogenation of α -ketoesters using Platinum-Alumina catalyst modified with cinchona alkaloids*; J. Chem. Soc. Jpn. 4 (1980) 670-672.
- 20 Y. Orito, S. Imai, S. Niwa; *Asymmetric hydrogenation of ethyl benzoylformate using the platinum-carbon catalyst modified with cinchonidine – influence of preparation of the catalyst on the asymmetric selectivity*, J. Chem. Soc. Jpn. 1 (1982) 137-138.
- 21 A. Tai, T. Kikukawa, T. Sugimura, Y. Inoue, S. Abe, T. Osawa, T. Harada; *An improved asymmetrically-modified nickel catalyst prepared from ultrasonicated Raney nickel*, Bull. Chem. Soc. Jpn. 67 (1994) 2473-2477.
- 22 H.U. Blaser, H.P. Jalett, J. Wiehl; *Enantioselective hydrogenation of α -ketoesters with cinchona-modified platinum catalysts: Effect of acidic and basic solvents and additives*; J. Mol. Catal. 68 (1991) 215-222.
- 23 H.U. Blaser, H.P. Jalett, D.M. Monti, J.F. Reber, J.T. Wehrli; *Modified heterogeneous platinum catalyst for the enantioselective hydrogenation of α -ketoesters*, in: Studies in Surface Science and Catalysis, Vol. 41: Heterogeneous Catalysis and Fine Chemicals (Hrsg.: M. Guisnet, J. Barrault, C. Bouchoule, D. Duprez, C. Monassier, G. Pérot), Elsevier, Amsterdam, 1988, 153-163.
- 24 J. T. Wehrli, A. Baiker, D.M. Monti, H.U. Blaser, H.P. Jalett; *Enantioselective hydrogenation of α -ketoesters: Influence of reaction medium and conversion*, J. Mol. Catal. 57 (1989) 245-257.

-
- 25 U. Böhmer, F. Franke, K. Morgenschweis, T. Bieber, W. Reschetilowski; *Enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate: Long-term performance of chirally modified Pt/zeolite catalysts*, Catal. Today 167 (2000) 167-173.
- 26 N. Künzle, R. Hess, T. Mallat, A. Baiker; *Continuous enantioselective hydrogenation of activated ketons*, J. Catal. 186 (1999) 239-241.
- 27 R. Wandler, N. Künzle, M.S. Schneider, T. Mallat, A. Baiker; *Continuous platinum-catalyzed enantioselective hydrogenation in 'supercritical' solvents*, Chem. Comm. (2001) 673-674.
- 28 H.U. Blaser, H.P. Jalett, M. Müller, M. Studer; *Enantioselective hydrogenation of α -ketoesters using cinchona modified platinum catalysts and related systems: A review*, Catal. Today 37 (1997) 441-463.
- 29 G. Webb, P.B. Wells; *Asymmetric hydrogenation*, Catal. Today 12 (1992) 319-337.
- 30 H.U. Blaser, H.P. Jalett, D.M. Monti, A. Baiker, J.T. Wehrli; *Enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate: Effect of catalyst and modifier structure*, in: Studies in Surface Science and Catalysis, Vol. 67: Structure-Activity and Selectivity Relationships in Heterogeneous Catalysis (Hrsg.: R.K. Grasselli, A.W. Sleight), Elsevier, Amsterdam, 1991, 147-155.
- 31 J.L. Margittfalvi, P. Marti, A. Baiker, L. Botz, O. Sticher; *Role of the modifier in the enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate over Pt/Al₂O₃ catalyst*, Catal. Lett. 6 (1990) 281-288.
- 32 H. Emde; *Über Diastereomerie VII – Zur Stereochemie der China-Alkaloide*, Helv. Chim. Acta 15 (1932) 557-576.
- 33 V. Prelog, O. Höflinger; *Über China-Alkaloide. Über den Einfluß der Konfiguration auf die Basizität und über die relative Konfiguration an den Kohlenstoffatomen 8 und 9*, Helv. Chim. Acta 33 (1950) 2021-2029.
- 34 H.U. Blaser; *Enantioselective synthesis using chiral heterogeneous catalysts*, Tetrahedron: Asymmetry 2 (1991) 843-866.
- 35 S.D. Jackson, M.B.T. Keegan, G.D. McLellan, P.A. Meheux, R.B. Moqes, G. Webb, P.B. Wells, R. Whyman, J. Willis; *Preparation and properties of a Pt/Silica and its comparison with EUROPT-1*, in: Studies in Surface Science and Catalysis, Vol. 63: Preparation of Catalysts V (Hrsg.: G. Poncelet, P.A. Jacobs, P. Grange, B. Delmon), Elsevier, Amsterdam, 1991, 135-144.
- 36 W. Reschetilowski, U. Böhmer, J. Wiehl; *Pt-containing zeolites for enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate – effect of zeolite structures*,

- solvent and modifier concentration*, in: Studies in Surface Science and Catalysis, Vol. 84: Zeolites and Related Microporous Materials: State of the Art 1994 (Hrsg.: J. Weitkamp, H.G. Karge, H. Pfeifer, W. Hölderich), Elsevier, Amsterdam, 1994, 2021-2028.
- 37 J. T. Wehrli, A. Baiker, D.M. Monti, H.U. Blaser; *Particle size effect on enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate over alumina-supported platinum catalyst*, J. Mol. Catal. 49 (1989) 195-203.
- 38 J. T. Wehrli, A. Baiker, D.M. Monti, H.U. Blaser; *Enantioselective hydrogenation of α -ketoesters: Preparation and catalytic behaviour of different alumina-supported platinum catalysts modified with cinchonidine*, J. Mol. Catal. 61 (1990) 207-226.
- 39 H.U. Blaser, H.P. Jalett, D.M. Monti, J.T. Wehrli; *Enantioselective hydrogenation of α -keto esters: Temperature-programmed reduction study of liquid-phase Pt/Al₂O₃ hydrogenation catalysts*, Appl. Catal. 52 (1989) 19-32.
- 40 B. Minder, T. Mallat, P. Skrabal, A. Baiker; *Enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate. Influence of oxidative treatment of cinchonidine-modified platinum catalysts and hemiketal formation in alcoholic solvents*, Catal. Lett. 29 (1994) 115-124.
- 41 I.M. Sutherland, A. Ibbotson, R.B. Moyes, P.B. Wells; *Enantioselective hydrogenation I. Surface conditions during methyl pyruvate hydrogenation catalyzed by cinchonidine-modified platinum/silica (EUROPT-1)*, J. Catal. 125 (1990) 77-88.
- 42 J.U. Köhler, J.S. Bradley; *Enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate with colloidal platinum catalysts: the effect of acidity on rate*, Catal. Lett. 45 (1997) 203-208.
- 43 X. Zuo, H. Liu, D. Guo, X. Yang; *Enantioselective hydrogenation of pyruvates over polymer-stabilized and supported platinum nanoclusters*, Tetrahedron 55 (1999) 7787-7804.
- 44 X. Zuo, H. Liu, M. Liu; *Asymmetric hydrogenation of α -ketoesters over finely dispersed polymer-stabilized platinum clusters*, Tetrahedron Lett. 39 (1998) 1941-1944.
- 45 H. Bönemann, G.A. Braun; *Enantioselective control with metal colloids as catalysts*, Chem. Eur. J. 3 (1997) 1200-1202.
- 46 H. Bönemann, G.A. Braun; *Enantioselective Hydrierung an Platinkolloiden*, Angew. Chem. 108 (1996) 2120-2123.

-
- 47 P.N. Rylander (Hrsg.); *Hydrogenation of ketones*, in: Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis, Academic Press, New York, 1979, 82-113.
- 48 G. Bond, P.A. Meheux, A. Ibbotson, P.B. Wells; *Origin of enhanced rate in the platinum-catalysed enantioselective hydrogenation of methyl pyruvate*, Catal. Today 10 (1991) 371-378.
- 49 D.J. Berrisford, C. Bolm, K.B. Sharpless; *Ligandenbeschleunigte Katalyse*, Angew. Chem. 107 (1995) 1159-1171.
- 50 M. Garland, H.U. Blaser; *A heterogeneous "ligand-accelerated" reaction: Enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate catalyzed by cinchona-modified Pt/Al₂O₃ catalysts*, J. Am. Chem. Soc. 112 (1990) 7048-7050.
- 51 E. Tálas, L. Botz, J. Margitfalvi, O. Sticher, A. Baiker; *Planar chromatographic separation of cinchona alkaloids formed during enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate*, J. Plan. Chrom. 5 (1992) 28-34.
- 52 A. Saus, K. Zimmermann, O. Gürtler; *Enantioselektive Hydrierung von Brenztraubensäureethylester*, Chemiker-Zeitung 115 (1991) 252-253.
- 53 A. Tungler, T. Tarnai, T. Máthé, J. Petró; *Enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate*, J. Mol. Catal. 70 (1991) L5-L8.
- 54 S.P. Griffiths, P. Johnston, W.A.H. Vermeer, P.B. Wells; *Novel alkaloid modifier for enantioselective homogeneous catalysis*, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1994) 2431-2432.
- 55 A. Tungler, T. Máthé, K. Fodor, R.A. Sheldon, P. Gallezot; *A new chiral auxiliary in enantioselective hydrogenations: (-)-dihydrovinpocetin. Hydrogenation of ethyl pyruvate. II*, J. Mol. Catal. A: Chem. 108 (1996) 145-151.
- 56 G. Wang, T. Heinz, A. Pfaltz, B. Minder, T. Mallat, A. Baiker; *New chiral modifiers for the enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate over Pt/Al₂O₃ catalysts*, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1994) 2047-2048.
- 57 B. Minder, T. Mallat, A. Baiker, G. Wang, T. Heinz, A. Pfaltz; *A novel aminoalcohol modifier for the enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate on Pt/alumina*, J. Catal. 154 (1995) 371-378.
- 58 T. Heinz, G. Wang, A. Pfaltz, B. Minder, M. Schürch, T. Mallat, A. Baiker; *1-(1-Naphthyl)ethylamine and derivatives thereof as chiral modifiers in the enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate over Pt-alumina*, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1995) 1421-1422.

- 59 A. Pfaltz, T. Heinz; *Enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate over Pt/alumina: Systematic variation of the modifier structure*, Topics in Catal. 4 (1997) 229-239.
- 60 M. Schürch, T. Heinz, R. Aeschimann, T. Mallat, A. Pfaltz, A. Baiker; *Design of new modifiers for the enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate*, J. Catal. 173 (1998) 187-195.
- 61 B. Minder, T. Mallat, K.H. Pickel, K. Steiner, A. Baiker; *Enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate in supercritical fluids*, Catal. Lett. 34 (1995) 1-9.
- 62 R.L. Augustine, S.K. Tanielyan, L.K. Doyle; *Enantioselective heterogeneous catalysis I. A working model for the catalyst:modifier:substrate interaction in chiral pyruvate hydrogenations*, Tetrahedron: Asymmetry 4 (1993) 1803-1827.
- 63 P. A. Meheux, A. Ibbotson, P.B. Wells; *Enantioselective hydrogenation, II. Variation of activity and optical yield with experimental variables in methyl pyruvate hydrogenation catalyzed by cinchona-modified platinum/silica (EUROPT-1)*, J. Catal. 128 (1991) 387-396.
- 64 U. Böhmer, K. Morgenschweis, W. Reschetilowski; *Liquid phase asymmetric hydrogenation on Pt-containing zeolite Y catalysts*, Catal. Today 24 (1995) 195-199.
- 65 H.U. Blaser, H.P. Jalett, M. Garland, M. Studer, H. Thies, A. Wirth-Tijani; *Kinetic studies of the enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate catalyzed by a cinchona modified Pt/Al₂O₃ catalyst*, J. Catal. 173 (1998) 282-294.
- 66 Y. Sun, R.N. Landau, J. Wang, C. LeBlond, D. Blackmond; *A re-examination of pressure effects on enantioselectivity in asymmetric catalytic hydrogenation*, J. Am. Chem. Soc. 118 (1996) 1348-1353.
- 67 M. Garland, H.P. Jalett, H.U. Blaser; *Mass transfer consideration for the enantioselective hydrogenation of α -keto esters catalyzed by cinchona modified Pt/Al₂O₃*, in: Studies in Surface Science and Catalysis, Vol. 59: Heterogeneous Catalysis and Fine Chemicals II (Hrsg.: M. Guisnet, J. Barrault, C. Bouchoule, D. Duprez, G. Pérot, R. Maurel, C. Monassier), Elsevier, Amsterdam, 1991, 177-184.
- 68 H.U. Blaser, H.P. Jalett; *Enantioselective hydrogenation of α -ketoacids using platinum catalysts modified with cinchona alkaloids*, in: Studies in Surface Science and Catalysis, Vol. 78: Heterogeneous Catalysis and Fine Chemicals

- III (Hrsg.: M. Guisnet, J. Barbier, J. Barrault, C. Bouchoule, D. Duprez, G. Pérot, C. Monassier), Elsevier, Amsterdam, 1993, 139-146.
- 69 W.A.H. Vermeer, A. Fulford, P. Johnston, P.B. Wells; *New enantioselective reactions catalysed by cinchonidine-modified platinum*, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1993) 1053-1054.
- 70 M. Studer, V. Okafor, H.U. Blaser; *Hydrogenation of butane-2,3-dione with heterogeneous cinchona modified platinum catalyst: a combination of an enantioselective reaction and kinetic resolution*, Chem. Commun. (1998) 1053-1054.
- 71 G.-Z. Wang, T. Mallat, A. Baiker; *Enantioselective hydrogenation of α -ketoamides over Pt/Al_2O_3 modified by cinchona alkaloids*, Tetrahedron: Asymmetry 8 (1997) 2133-2140.
- 72 N. Künzle, A. Szabo, M. Schürch, G. Wang, T. Mallat, A. Baiker; *Enantioselective hydrogenation of a cyclic imidoketone over chirally modified Pt/Al_2O_3* , Chem. Commun. (1998) 1377-1378.
- 73 A. Szabo, N. Künzle, T. Mallat, A. Baiker; *Enantioselective hydrogenation of pyrrolidine-2,3,5-triones over the Pt -cinchonidine system*, Tetrahedron: Asymmetry 10 (1999) 61-76.
- 74 M. Studer, S. Burkhardt, H.U. Blaser; *Enantioselective hydrogenation of α -keto acetals with cinchona modified Pt catalyst*, Chem. Commun. (1999) 1727-1728.
- 75 M. Schürch, O. Schwalm, T. Mallat, J. Weber, A. Baiker; *Enantioselective hydrogenation of ketopantolactone*, J. Catal. 169 (1997) 275-286.
- 76 M. Schürch, N. Künzle, T. Mallat, A. Baiker; *Enantioselective hydrogenation of ketopantolactone: Effect of stereospecific product crystallization during reaction*, J. Catal. 176 (1998) 569-571.
- 77 T. Mallat, M. Bodmer, A. Baiker; *Enantioselective hydrogenation of trifluoroacetophenone over cinchonidine-modified platinum*, Catal. Lett. 44 (1997) 95-99.
- 78 M. von Arx, T. Mallat, A. Baiker; *Platinum-catalyzed enantioselective hydrogenation of aryl-substituted trifluoroacetophenones*, Tetrahedron: Asymm. 12 (2001) 3089-3094.
- 79 M. Studer, S. Burkhard, A.F. Indolese, H.U. Blaser; *Enantio- and chemoselective reduction of 2,4-diketo acid derivatives with cinchona modified*

- Pt-catalyst – Synthesis of (R)-2-hydroxy-4-phenylbutyric acid ethyl ester*, Chem. Commun. (2000) 1327-1328.
- 80 T. Mallat, A. Baiker; *Selectivity enhancement in heterogeneous catalysis induced by reaction modifiers*, Appl. Catal. A: General 200 (2000) 3-22.
- 81 A.J. Bates, Z.K. Lesczynski, J.J. Phillipson, P.B. Wells, G.R. Wilson, *The hydrogenation of alkadienes. Part V. The reaction of buta-1,3-diene with deuterium catalysed by rhodium, palladium, and platinum*, J. Chem. Soc. A (1970) 2435-2441.
- 82 G. Bond, P.B. Wells; *Enantioselective Hydrogenation IV. Hydrogen isotope exchange in 10,11-dihydrocinchonidine and in quinoline catalyzed by platinum group metals*, J. Catal. 150 (1994) 329-334.
- 83 A.F. Carley, M. K. Rajumon, M.W. Roberts, P.B. Wells; *XPS and LEED studies of 10,11-dihydrocinchonidine adsorption at Pt(111)*, J. Chem. Soc. Faraday Trans. 91 (1995) 2167-2172.
- 84 K.E. Simons, P. A. Meheux, S.P. Griffiths, I.M. Sutherland, P. Johnston, P.B. Wells, A.F. Carley, M.K. Rajumon, M.W. Roberts, A. Ibbotson; *A model for the enantioselective hydrogenation of pyruvate catalysed by alkaloid-modified platinum*, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 113 (1994) 465-474.
- 85 H.U. Blaser, M. Garland, H.P. Jalett; *Enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate: Kinetic modeling of the modification of Pt catalysts by cinchona alkaloids*, J. Catal. 144 (1993) 569-578.
- 86 H.U. Blaser, D. Imhof, M. Studer; *Kinetic model of the ligand accelerated catalysis in the enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate: Influence of solvents, catalysts and additives*, in: Studies in Surface Science and Catalysis, Vol. 108: Heterogeneous Catalysis and Fine Chemicals IV (Hrsg.: H.U. Blaser, A. Baiker, R. Prins), Elsevier, Amsterdam, 1997, 175-182.
- 87 O. Schwalm, B. Minder, J. Weber, A. Baiker; *Enantioselective hydrogenation of α -ketoesters over Pt/alumina modified with cinchonidine: theoretical investigation of the substrate-modifier interaction*, Catal. Lett. 23 (1994) 271-279.
- 88 O. Schwalm, J. Weber, J. Margitfalvi, A. Baiker; *Ab initio and semiempirical investigations of the complexation of methyl pyruvate by ammonia and the ammonium cation*, J. Mol. Struct. 297 (1993) 285-293.

- 89 O. Schwalm, J. Weber, B. Minder, A. Baiker; *Theoretical investigation of the enantioselective hydrogenation of α -Ketoesters over Pt/alumina modified with cinchonidine*, Int. J. Quantum. Chem. 52 (1994) 191-197.
- 90 O. Schwalm, J. Weber, B. Minder, A. Baiker; *A theoretical investigation of the enantioselective hydrogenation mechanism of α -ketoesters*, J. Mol. Struct. (Theochem.) 330 (1995) 353-357.
- 91 G.D.H. Dijkstra, R.M. Kellogg, H. Wynber, J.S. Svendsen, I. Marko, K.B. Sharpless; *Conformational study of cinchona alkaloids. A combined NMR, molecular mechanics, and X-ray approach*, J. Am. Chem. Soc. 111 (1989) 8069-8076.
- 92 G.D.H. Dijkstra, R.M. Kellogg, H. Wynberg; *Conformational study of cinchona alkaloids. A combine NMR and molecular orbital approach*, J. Org. Chem. 55 (1990) 6121-6131.
- 93 T. Bürgi, A. Baiker; *Conformational behaviour of cinchonidine in different solvents: A combined NMR and ab initio investigation*, J. Am. Chem. Soc. 120 (1998) 12920-12926.
- 94 A. Vargas, T. Bürgi, A. Baiker; *Model of reactant-modifier interaction in enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate on Pt-cinchona catalysts: Extension to synthetic chiral modifiers*, J. Catal. 197 (2001) 378-384.
- 95 B. Minder, M. Schürch, T. Mallat, A. Baiker; *Chiral nitrogen compounds as new modifier for the enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate*, Catal. Lett. 31 (1995) 143-151.
- 96 D. Ferri, T. Bürgi, A. Baiker; *Chiral modification of platinum catalyst by cinchonidine adsorption studied by in situ ATR-IR spectroscopy*, Chem. Commun. (2001) 1172-1173.
- 97 T. Evans, A.P. Woodhead, A. Gutierrez-Soza, G. Thornton, T.J. Hall, A.A. Davis, N.A. Young, P.B. Wells, R.J. Oldman, O. Plashkevych, O. Vahtras, H. Agren, V. Carravetta; *Orientation of 10,11-dihydrocinchonidine on Pt(111)*, Surf. Sci. 436 (1999) L691-L696.
- 98 T. Bürgi, Z. Zhou, N. Künzle, T. Mallat, A. Baiker; *Enantioselective hydrogenation on chirally modified platinum: New insight into the adsorption mode of the modifier*, J. Catal. 183 (1999) 405-408.
- 99 D. Ferri, T. Bürgi; *An in situ attenuated total reflection infrared study of a chiral catalytic solid-liquid interface: Cinchonidine adsorption on Pt*, J. Am. Chem. Soc. 123 (2001) 12074-12084.

- 100 T. Bürgi, F. Atamny, R. Schlögl, A. Baiker; *Adsorption of ethyl pyruvate on Pt(111) studied by XPS and UPS*, J. Phys. Chem. B 104 (2000) 5953-5960.
- 101 T. Bürgi, F. Atamny, A. Knop-Gericke, M. Hävecker, T. Schedel-Niedrig, R. Schlögel, A. Baiker; *Adsorption mode of ethyl pyruvate on platinum: An in situ XANES study*, Catal. Lett. 66 (2000) 109-112.
- 102 A. Baiker, T. Mallat, B. Minder, O. Schwalm, K.E. Simons, J. Weber; *Enantioselective hydrogenation of α -ketoesters: A molecular view on the enantio-differentiation*, in: Chiral Reactions in Heterogeneous Catalysis (Hrsg.: G. Jannes, V. Dubois), Plenum Press, New York, 1995, 95-103.
- 103 J.L. Margitfalvi, M. Hegedüs; *Enantioselective hydrogenation of α -keto esters over cinchona-Pt/Al₂O₃ catalysts: New interpretation of the rate acceleration and the introduction of enantio-differentiation*, J. Mol. Catal. A: Chem. 107 (1996) 281-289.
- 104 J.L. Margitfalvi, M. Hegedüs, E. Tfirst; *Enantio-differentiation over heterogeneous catalysts. The shielding effect modell*, in: Studies in Surface Science and Catalysis, Vol. 101: 11th International Congress on Catalysis – 40th Anniversary (Hrsg.: J.W. Hightower, W.N. Delgass, E. Iglesia, A.T. Bell), Elsevier, Amsterdam, 1996, 241-250.
- 105 J.L. Margitfalvi, M. Hegedüs; *Cinchona-modified Pt as a catalyst for enantioselective hydrogenation: Criticism of the "template model"*, J. Catal. 156 (1995) 175-179.
- 106 M. Bartók, K. Feldöldi, B. Török, T. Bartók; *A new cinchona-modified platinum catalyst for the enantioselective hydrogenation of pyruvate: The structure of the 1:1 alkaloid-reactant complex*, Chem. Comm. (1998) 2605-2606.
- 107 M. Bartók, K. Feldöldi, G. Szöllösi, T. Bartók; *Rigid cinchona conformers in enantioselective catalytic reactions: New cinchona-modified platinum catalysts in the Orito reaction*, Catal. Lett. 61 (1999) 1-5.
- 108 H.U. Blaser, M. Müller; *Pt-catalysed enantioselective hydrogenation: Immobilisation of a cinchona-alkaloid modifier on Pt/SiO₂ – Preparation and properties of the modified catalyst*, in: Book of Abstracts, EurpoaCat-1, Montpellier, 1993, 408.
- 109 T. Graham; *Liquid diffusion applied to analysis*, Phil. Trans. Roy. Soc. 151 (1861) 183-190.
- 110 H.-D. Dörfler; *Grenzflächen- und Kolloidchemie*, VCH, Weinheim, 1994.

-
- 111 J. Falbe, M. Regitz (Hrsg.); *RÖMPP CHEMIE LEXIKON*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1995.
- 112 G. Brezesinski, H.-J. Mögel; *Grenzflächen und Kolloide*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 1993.
- 113 J.D. Aiken III, R.G. Finke; *A review of modern transition-metal nanoclusters: their synthesis, characterization, and application in catalysis*, J. Mol. Catal. A: Chem. 145 (1999) 1-44.
- 114 H. Hirai, Y. Nakao, N.J. Toshima; *Preparation of colloidal rhodium in poly(vinyl)alcohol by reduction with methanol*, J. Macromol. Sci.-Chem. A 12 (1978) 1117-1141.
- 115 D.G. Duff, P.P. Edwards, J. Evans, J.T. Gauntlett, D.A. Jefferson, B.F.G. Johnson, A.I. Krikland, D.J. Smith; *Strukturelle Charakterisierung von kolloidalem Platin durch hochauflösende Elektronenmikroskopie und EXAFS-Analyse*, Angew. Chem. 101 (1989) 610-613.
- 116 G. Schmid; *Large clusters and colloids. Metals in the embryonic state*, Chem. Rev. 92 (1992) 1709-1727.
- 117 M. Antonietti, E. Wenz, L. Bronstein, M. Seregina; *Synthesis and characterization of noble metal colloids in block copolymer micelles*, Adv. Mater. 7 (1995) 1000-1005.
- 118 H. Bönemann, W. Brijoux, T. Joussen; *Herstellung feinverteilter Metall- und Legierungspulver*, Angew. Chem. 102 (1990) 324-326.
- 119 N. Toshima, T. Takahashi; *Colloidal dispersions of platinum and palladium clusters embedded in the micelles. Preparation and application to the catalysis for hydrogenation of olefins*, Bull. Chem. Soc. Jpn. 65 (1992) 400-409.
- 120 M.T. Reetz, W. Helbig; *Size-selective synthesis of nanostructured transition metal clusters*, J. Am. Chem. Soc. 116 (1994) 7401-7402.
- 121 D.H. Napper; *Polymeric stabilization of colloidal dispersions*, Academic Press, London, 1983.
- 122 T. Sato, R. Ruch; *Stabilization of colloidal dispersions by polymer adsorption*, Marcel Dekker, New York, 1980.
- 123 J.S. Bradley; *The chemistry of transition metal colloids*, in: Clusters and Colloids (Hrsg. G. Schmid), VCH, Weinheim, 459-544.
- 124 A. Behr, N. Döring, S. Durowicz-Heil, B. Ellenberg, C. Kozik, C. Lohr, H. Schmidke; *Selektive Härtung mehrfach ungesättigter Fettsäuren in der Flüssigphase*, Fat. Sci. Technol. 95 (1993) 2-12.

- 125 R.A.T.M. van Benthem, H. Hiemstra, P.W.N.M. van Leeuwen, J.W. Geus, W.N. Speckamp; *Sulfoxidstabilisierte Palladium-Riesencluster bei katalytischen Oxidationen*, Angew. Chem. 107 (1995) 500-503.
- 126 M. Beller, H. Fischer, K. Kühlein, C.-P. Reisinger, W.A. Herrmann; *First palladium-catalyzes Heck reaction with efficient colloidal catalyst system*, J. Organomet. Chem. 520 (1996) 257-259.
- 127 M.T. Reetz, G. Lohmer; *Propylene carbonate stabilized nanostructured palladium clusters as catalysts in heck reactions*, Chem. Commun. (1996) 1921-1922.
- 128 M. Hähnlein, U. Prüße, J. Daum, V. Morawsky, M. Kröger, M. Schnabel, K.-D. Vorlop; *Preparation of microscopic catalysts and colloids for catalytic nitrate and nitrite reduction and their use in a hollow fibre dialyser loop reactor*, in: Studies in Surface Science and Catalysis, Vol. 118: Preparation of Catalysts VII (Hrsg.: B. Delmon, P.A. Jacobs, R. Maggi, J.A. Martens, P. Grange, G. Poncelet), Elsevier, Amsterdam, 1998, 99-107.
- 129 H. Hirai; *Polymer effect on fine metal particles and reactive metal complexes*, Macromol. Chem. Suppl. 14 (1985) 55-68.
- 130 K. Nasar, F. Fache, M. Lemaire, J.-C. Béziat, M. Besson, P. Gallezot ; *Stereoselective reduction of disubstituted aromatics on colloidal rhodium*, J. Mol. Catal. 87 (1994) 107-115.
- 131 H. Bönnemann, G.A. Braun; *Enantioselective Hydrierung von Ethylpyruvat an Platinkolloiden*; in: Tagungsband des XXIX. Jahrestreffen Deutscher Katalytiker, Friedrichroda, 1996, 90-91.
- 132 R.A. Sheldon (Hrsg.); in: Chirrotechnology – Industrial Synthesis of Optically Active Compounds, Marcel Dekker, New York, 1993.
- 133 H.U. Blaser, B. Pugin, M. Studer; *Enantioselective heterogeneous catalysis: Academic and industrial challenges*, in: Chiral Catalyst Immobilization and Recycling (Hrsg.: D.E. DeVos, I.F.J. Vankelecom, P.A. Jacobs), Wiley-VCH, Weinheim, 2000, 1-17.
- 134 H.U. Blaser, F. Spindler, M. Studer; *Enantioselective catalysis in fine chemicals production*, Appl. Catal. A: General 221 (2001) 119-143.
- 135 D.E. DeVos, I.F.J. Vankelecom, P.A. Jacobs (Hrsg.); in: Chiral Catalyst Immobilization and Recycling, Wiley-VCH, Weinheim, 2000, V-VI.

-
- 136 I.F.J. Vakelecom, P.A. Jacobs; *Catalyst immobilization on inorganic supports*, in: *Chiral Catalyst Immobilization and Recycling* (Hrsg.: D.E. DeVos, I.F.J. Vankelecom, P.A. Jacobs), Wiley-VCH, Weinheim, 2000, 19-42.
- 137 H.U. Blaser, M. Studer; *The role of catalysis for clean production of fine chemicals*, *Appl. Catal. A: General* 189 (1999) 191-204.
- 138 B. Pugin, H.U. Blaser; *Catalyst immobilization: Solid supports*, in: *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E.N. Jacobsen, T. Hayashi, A. Pfaltz), Springer, Berlin, 1999, 1367-1375.
- 139 B. Pugin, M. Müller; *Enantioselective metal complex catalysis immobilized on inorganic supports via carbamate links*, in: *Studies in Surface Science and Catalysis, Vol. 78: Heterogeneous Catalysis and Fine Chemicals III* (Hrsg.: M. Guisnet, J. Barbier, J. Barrault, C. Bouchoule, D. Duprez, G. Pérot, C. Monassier), Elsevier, Amsterdam, 1993, 107-114.
- 140 B. Pugin; *Immobilized catalysts for enantioselective hydrogenation: The effect of site-isolation*, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 107 (1996) 273-279.
- 141 U. Nagel, J. Leipold; *Synthesis of bis(phosphane) palladium and rhodium complexes on a polyethylene oxide grafted polystyrene matrix (TentaGel) and the catalytic behavior of the rhodium complexes*, *Chem. Ber.* 129 (1996) 815-821.
- 142 B.M. Kim, K.B. Sharpless; *Heterogeneous catalytic asymmetric dihydroxylation: Use of a polymer-bounded alkaloid*, *Tetrahedron Lett.* 31 (1990) 3003-3006.
- 143 S. Schlick, E. Bortel, K. Dyrek; *Catalysis on polymer supports*, *Acta Polymer.* 47 (1996) 1-15.
- 144 S. Itsuno, Y. Sakurai, K. Ito, T. Maruyama, S. Nakahama, J.M.J. Fréchet; *New solid-phase catalysis for asymmetric synthesis: Cross-linked polymers containing a chiral Schiff base-zinc complex*, *J. Org. Chem.* 55 (1990) 304-310.
- 145 K. Kamahori, K. Ito, S. Itsuno; *Asymmetric Diels-Alder reaction of methacrolein with cyclopentadiene using polymer-supported catalysts: Design of highly enantioselective polymeric catalysts*, *J. Org. Chem.* 61 (1996) 8321-8324.
- 146 K. Nozaki, Y. Itoi, F. Shibahara, E. Shirakawa, T. Ohta, H. Takaya, T. Hiyama; *Asymmetric hydroformylation of olefins in a highly cross-linked polymer matrix*, *J. Am. Chem. Soc.* 120 (1998) 4051-4052.

- 147 F. Minutolo, D. Pini, P. Salvadori; *Polymer-bound chiral (salen)Mn(III) complex as heterogeneous catalyst in rapid and clean enantioselective epoxidation of unfunctionalised olefins*, Tetrahedron Lett. 37 (1996) 3375-3378.
- 148 F. Minutolo, D. Pini, A. Petri, P. Salvadori; *Heterogeneous asymmetric epoxidation of unfunctionalized olefins catalyzed by polymer-bound (salen)manganese complexes*, Tetrahedron Asymm. 7 (1996) 2293-2302.
- 149 C. Saluzzo, R. ter Halle, F. Touchard, F. Fache, E. Schulz, M. Lemaire; *Recent progress in asymmetric heterogeneous catalysis: Use of polymer-supported catalysts*, J. Organomet. Chem. 603 (2000) 30-39.
- 150 U. Nagel, E. Kinzel; *The first stereospecific catalytic hydrogenation with a polymer supported optically active rhodium complex*, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1986) 1098-1099.
- 151 D. Brunel; *Functionalized micelle-template silicas (MTS) and their use as catalysts for fine chemicals*, Micropor. Mesopor. Mater. 27 (1999) 329-344.
- 152 A. Heckel, D. Seebach; *Verankerung von TADDOL auf porösem Kieselgel mit hoher Beladung und erste Anwendungen in der enantioselektiven Katalyse*, Angew. Chem. 112, (2000) 165-167.
- 153 A. Corma, M. Iglesias, C. del Pino, F. Sanchez; *New rhodium complexes anchored on modified USY zeolites. A remarkable effect of the support on the enantioselectivity of catalytic hydrogenation of prochiral alkenes*, J. Chem. Soc., Chem. Comm. (1991) 1253-1255.
- 154 A. Corma, A. Fuerte, M. Iglesias, F. Sanchez; *Preparation of new chiral dioxomolybdenum complexes heterogenised on modified USY zeolites. Efficient catalysts for selective epoxidation of allylic alcohols*, J. Mol. Catal. A 107 (1996) 225-234.
- 155 T. Malström, C. Andersson; *Rhodium catalysed enantioselective hydrogenation in water using pyrphos bound to poly-acrylic acid as ligand*, J. Mol. Catal. A: Chem. 157 (2000) 79-82.
- 156 K. Achiwa; *Effective catalytic asymmetric synthesis of R-(-)-pantolactone with polymer supported chiral pyrrolidinephosphine-rhodium complexes*, Heterocycles 9 (1978) 1539-1543.
- 157 G.L. Baker, S.J. Fritschel, J.R. Stille, J.K. Stille; *Transition-metal-catalyzed asymmetric organic synthesis via polymer-attached optically active phosphine ligands. 5. Preparation of amino acids in high optical yield via catalytic hydrogenation*, J. Org. Chem. 46 (1981) 2954-2960.

-
- 158 C.E. Song, J. W. Yang, H.J. Ha, S. Lee; *Efficient and practical polymeric catalysts for heterogeneous asymmetric dihydroxylation of olefins*, Tetrahedron Asymm. 7 (1996) 645-648.
- 159 W. Van Brussels, M. Renard, D. Tas, R. Parton, P.A. Jacobs, V.H. Rane; *Chiral solid catalyst, its preparation and its use for the production of substantially enantiomerically pure products*, US Patent 5,997,840 (7. Dezember 1999).
- 160 R. Selke, K. Häupke, H.W. Krause; *Asymmetric hydrogenation by heterogenized cationic rhodium phosphinite complexes*, J. Mol. Catal. 56 (1989) 315-328.
- 161 R. Selke, M. Capka; *Carbohydrate phosphinites as chiral ligands for asymmetric syntheses catalyzed by complexes. Part VIII: Immobilization of cationic rhodium(I) chelates of phenyl 4,6-O-(R)-benzylidene-2,3-bis(O-diphenylphosphino)- β -D-glucopyranoside on silica*, J. Mol. Catal. 63 (1990) 319-324.
- 162 D. Tas, D. Jeanmart, R. F. Parton, P. A. Jacobs; *The immobilization of sulfonated Ru-BINAP chloride by anion exchange on layered double hydroxides*, in: Studies in Surface Science and Catalysis, Vol. 108: Heterogeneous Catalysis and Fine Chemicals IV (Hrsg.: H.U. Blaser, A. Baiker, R. Prins), Elsevier, Amsterdam, 1997, 493-500.
- 163 A.I. Fernández, J.M. Fraile, J.I. Garcíá, C.I. Herrerías, J.A. Moyoral, L. Salvatella; *Reversal of enantioselectivity by change of solvent with clay-immobilized bis(oxazoline)-copper catalysts*, Catal. Commun. 2 (2001) 165-170.
- 164 L. Frunza, H. Kosslick, H. Landmesser, E. Höft, R. Fricke; *Host/guest interaction in nanoporous materials. I. The embedding of chiral salen manganese(III) complex into mesoporous silicates*, J. Mol. Catal. A: Chem. 123 (1997) 179-187.
- 165 D. Chatterjee, H.C. Bajai, A. Das, K. Bhatt; *First report on highly efficient alkene hydrogenation catalysed by Ni(salen) complex encapsulated in zeolite*, J. Mol. Catal. 92 (1994) L235-L238.
- 166 D.E. de Vos, F. Thibault-Starzyk, P.P. Knops-Gerrits, R.F. Parton, P.A. Jacobs ; *A critical overview of the catalytic potential of zeolite supported metal complexes*, Macromol. Symp. 80 (1994) 157-184.

- 167 P.P. Knops-Gerrits, M. L'abbé, P.A. Jacobs; *Epoxidation with manganese N,N'-bis(2-pyridinecarboxamide) complexes encapsulated in zeolite Y*, in: Studies in Surface Science and Catalysis, Vol. 108: : Heterogeneous Catalysis and Fine Chemicals IV (Hrsg.: H.U. Blaser, A. Baiker, R. Prins), Elsevier, Amsterdam, 1997, 445-452.
- 168 S.B. Ogunwumi, T. Bein; *Intrazeolite assembly of a chiral manganese salen epoxydation catalyst*, Chem. Commun. (1997) 901-902.
- 169 C. Schuster, W. F. Hölderich; *Modification of faujasites to generate novel hosts for „ship-in-a-bottle“ complexes*, Catalysis Today, 60 (2000) 193-207.
- 170 J. Blum, D. Avnir, H. Schuhmann; *Sol-gel encapsulated transition-metal catalysts*, ChemTech (1999) 32-38.
- 171 I.F.J. Vakelecom, D. Tas, R.F. Parton, V. Van de Vyver, P. A. Jacobs; *Chiral catalytic membranes*, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 35 (1996) 1346-1348.
- 172 I.F.J. Vakelecom, R.F. Parton, M.J.A. Casselman, J.B. Uytterhoeven, P.A. Jacobs; *Oxidation of cyclohexane using FePcY-zeozymes occluded in polydimethylsiloxane membranes*, J. Catal. 163 (1996) 457-464.
- 173 D. Tas, C. Thoelen, I.F.J. Vakelecom, P.A. Jacobs; *Bifunctional catalytic membrane containing Brønsted acids and sites for enantioselective hydrogenation*, Chem. Commun. (1997) 2323-2324.
- 174 K.B.M. Janssen, I. Laquire, W. Dehaen, R.F. Parton, I.F.J. Vakelecom, P.A. Jacobs; *A dimeric form of Jacobsen's catalyst for improved retention in a polydimethylsiloxane membrane*, Tetrahedron Asymm. 8 (1997) 3481-3487.
- 175 I.F.J. Vakelecom, K.A.L. Verduyck, P.E. Neys, D.W.A. Tas, K.B.M. Janssen, P.-P. Knops-Gerrits, P.A. Jacobs; *Novel catalytic membranes for selective reactions*, Topics in Catal. 5 (1998) 125-132.
- 176 I. Toth, B.E. Hanson, M.E. Davis; *Novel chiral water soluble phosphines. II. Application in catalytic asymmetric hydrogenation*, Tetrahedron: Asymm. 1 (1990) 913-930.
- 177 B. Driessen-Hölscher, P. Wasserscheid, W. Keim; *Recycle of homogeneous transition metal catalysts in two liquid phases*, Catal. Today 3 (1998) 47-52.
- 178 Q.-H. Fan, G.-J. Deng, X.-M. Chen, D.-Z. Jiang, D.-S. Liu, A.S.C. Chan; *A highly water-soluble polymer-supported catalyst for the two-phase asymmetric hydrogenation: Preparation and use of a PEG-bound BINAP ligand*, J. Mol. Catal. A: Chem. 159 (2000) 37-43.

-
- 179 H. Bach, H. Bahrmann, W. Glück, W. Konkol, E. Wiebus; *Technische Anwendung wasserlöslicher Liganden für Hydroformylierungskatalysatoren*, Chem.-Ing.-Tech. 59 (1987) 882-883.
- 180 E. Wiebus, B. Cornils; *Die großtechnische Oxosynthese mit immobilisiertem Katalysator*, Chem.-Ing.-Tech. 66 (1994) 916-923.
- 181 B. Cornils; *Industrial aqueous biphasic catalysis: Status and directions*, Org. Proc. Res. & Dev. 2 (1998) 121-127.
- 182 D. Vogt, *Oligomerization of Ethylene to Higher Linear α -Olefins*, in: Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds (Hrsg.: B. Cornils, W.A. Herrmann), Wiley-VCH, Weinheim, 1996, Bd. 1, S. 245-258.
- 183 in: Kirk-Othmer – Encyclopedia of Chemical Technology (Hrsg.: J.I. Kroschwitz, M. Howe-Grant), 4. Aufl., Wiley, New York, 1996, Bd. 17, S. 906f.
- 184 J.P. Arhancet, M.E. Davis, J.S. Merola, B.E. Hanson; *Hydroformylation by supported aqueous-phase catalysis: A new class of heterogeneous catalysts*, Nature 339 (1989) 454-455.
- 185 M.E. Davis; *Supported aqueous phase catalysis*, ChemTech 8 (1992) 498-502.
- 186 M.E. Davis; *Asymmetric synthesis of naproxen by supported aqueous-phase catalysis*, J. Catal. 148 (1994) 1-8.
- 187 K.T. Wan, M.E. Davis, *Design and synthesis of a heterogeneous asymmetric catalyst*, Nature 370 (1994) 449-450.
- 188 K.T. Wan, M.E. Davis; *Asymmetric syntheses of naproxen by a new heterogeneous catalyst*, J. Catal. 152 (1995) 25-30.
- 189 A. Baiker; *Chiral catalysis on solids*, Current Opinion in Solid State & Material Science 3 (1998) 86-93.
- 190 H.U. Blaser, B. Pugin; *Scope and limitations of heterogeneous enantioselective catalysts*, in: Supported Reagents and Catalysts (Hrsg.: B.K. Hodnett, A.P. Kybett, J.H. Clark, K. Smith), RSC Publications, Cambridge, 1998, 101-109.
- 191 B.P. Sharma, L.F. Bailey, R.A. Messing; *Immobilisierte Biomaterialien – Techniken und Anwendungen*, Angew. Chem. 94 (1982) 836-852.
- 192 U. Prüße, S. Hörold, K.-D. Vorlop; *Verkapselung mikroskopischer Katalysatoren in gelförmige Polymernetzwerke*, Chem.-Ing.-Tech. 69 (1997) 100-103.

- 193 M. Jekel, K.-D. Vorlop; *Bioencapsulation technology*; in: Proceedings of the International Workshop BIOENCAPSULATION V (Hrsg.: H. Dauzenberg, D. Poncelet), Potsdam, 1996, 1-6.
- 194 A.C. Jen, M.C. Wake, A.G. Mikos; *Review: Hydrogels for cell immobilization*, Biotechnol. Bioeng. 50 (1996) 357-364.
- 195 A.M. Mathur, S.K. Moorjani, A.B. Scranton; *Methods for synthesis of hydrogel networks: A review*, J. M. S.-Rev. Macromol. Chem. Phys. C36 (1996) 405-430.
- 196 W. Hartmeier; *Immobilisierte Biokatalysatoren*, Springer-Verlag, Berlin, 1986.
- 197 K.-D. Vorlop, J. Klein, *New developments in the field of cell immobilization – formation of biocatalysts by ionotropic gelation*, in: Enzyme Technology (Hrsg.: R.M. Lafferty), Springer Verlag, Berlin, 1983, 219-235.
- 198 J. Klein, K.-D. Vorlop; *Immobilization techniques: Cells*, in: Comprehensive Biotechnology (Hrsg.: M. Moo-Young), Vol. 2, Pergamon Press, Oxford, 1985, 203-224.
- 199 V. Smidsrod, G. Skjåk-Bræk; *Alginate as immobilization matrix for cells*, Trends Biotechnol. 8 (1990) 71-78.
- 200 U.K. Singh, R.N. Landau, Y. Sun, C. LeBlond, D.G. Blachmond, S.K. Tanielyan, R.L. Augustine; *Enantioselective catalysis: Influence of conversion and bulk diffusion limitations on selectivity in the hydrogenation of ethyl pyruvate*, J. Catal. 154 (1995) 91-97.
- 201 K.E. Simons, A. Ibbotson, P.B. Wells; *Enantioselective hydrogenation: Use of low surface coverages of cinchonidine modifier to determine site character in the platinum-catalysed conversion of pyruvate to R-(+)-lactate*, in: Catalysis and Surface Characterisation (Hrsg: I. Dines, C. H. Rochester and J. Thomson) RSC Publications, Cambridge, 1992, 174-183.
- 202 W. Keim, A. Köhnes, H. Römer; *Enantiomer separation by gas chromatography on cyclodextrin chiral stationary phase*, HRC 14 (1991) 508-529.
- 203 Merck KGaA (Hrsg.); *EXtrelut[®] NT20*, Broschüre, Merck KGaA, W 216 900, Darmstadt.
- 204 G.A. Braun; *Enantioselektive Hydrierung an kolloidalem Platin*, Dissertation RWTH Aachen, 1996.
- 205 H.U. Blaser, M. Studer; *Critical Issues for using enantioselective catalysis for fine chemicals production*, Chirality 11 (1999) 459-464.

-
- 206 H.U. Blaser, H.P. Jalett, F. Spindler; *Enantioselective hydrogenation of α -ketoesters: Comparison of homogeneous and heterogeneous catalysts*, J. Mol. Catal. A 107 (1996) 85-94.
- 207 H.U. Blaser, B. Pugin, F. Spindler; *Enantioselective Synthesis*, in: Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds (Hrsg.: B. Cornis, W.A. Hermann), VCH, Weinheim, 1996, 992-1009.
- 208 G.H. Sedelmeier, H.U. Blaser, H.U. Jalett; *Neue Sulfonsäureester*, EP 206 993, 1986, abgetreten an Ciba-Geigy AG.
- 209 H.U. Blaser, H.P. Jalett, W. Lottenbach, M. Studer; *Heterogeneous enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate catalyzed by cinchona-modified Pt catalysts: Effect of modifier structure*, J. Am. Chem. Soc. 122 (2000) 12675-12682.
- 210 M. Campanati, A. Vaccari, O. Piccolo; *Mild hydrogenation of quinoline, 1. Role of reaction parameters*, J. Mol. Catal. A: Chem. 179 (2002) 287-292.
- 211 M. Campanati, M. Casagrande, I. Fagiolino, M. Lenarda, L. Storaro, M. Battagliarin, A. Vaccari; *Mild hydrogenation of quinoline, 2. A novel Rh-containing pillared layered clay catalyst*, J. Mol. Catal. A: Chem. 184 (2002) 267-272.
- 212 R.C. Weast, M.J. Astle, W.H. Beyer (Hrsg.); *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 66th Edition, CRC Press, Boca Raton, 1985-1986.
- 213 J.M. Kolthoff; *Die Dissoziationskonstanten, das Löslichkeitsprodukt und die Titrierbarkeit von Alkaloiden*, Biochem. Zeitschrift 162 (1925) 289-353.
- 214 S. Budavari (Hrsg.); *Cinchonidine*, in: The Merck Index, Merck, Rahway, 1989, 355-356.
- 215 M.A. Vannice, D. Poondi; *The effect of metal-support interaction on the hydrogenation of benzaldehyde and benzyl alcohol*, J. Catal. 169 (1997) 166-175.
- 216 R. Burch; *Strong metal-support interaction*, in: Hydrogen effects in catalysis (Hrsg.: Z. Paál, P.G. Menon), Chem. Ind. 31, Marcel Dekker, New York, 1988 347-372.
- 217 A. Köckritz; S. Bischoff, V. Morawsky, U. Prüße, K.-D. Vorlop; *A novel strategy for heterogenisation of homogeneous and colloidal chiral catalysts and their application in enantioselective reactions*, J. Mol. Catal. A: Chem. 180 (2002) 231-243.

- 218 A. Köckritz, M. Kant, S. Bischoff, B. Lücke, K.-D. Vorlop, U. Prüße, V. Morawsky; *Übergangsmetallkomplex-Katalysatoren für die heterogene Katalyse, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung*, DE 10112358A1, 2001.
- 219 M. Hesse, H.O. Bernhard (Hrsg.); *Alkaloide außer Indol-, Triterpen- und Steroidalkaloide*, in: *Progress in Mass Spectrometry*, Bd. 3, Verlag Chemie, Weinheim, 1975, 212-215.
- 220 K.P. Madhusudanan, R. Pratap, S.P. Popli; *Positive & negative ion mass spectra of quinine, its isomers & related compounds*, Indian J. Chem. 24B (1985) 1248-1254.
- 221 G. Spiteller, M. Spiteller-Friedmann; *Schlüsselstücke in den Massenspektren von Alkaloiden*, Tetrahedron Lett. 3 (1963) 153-158.
- 222 H. Fujiwara, A. Kato, I. Okabayashi; *Effects of stereoisomerisms on the electron ionization mass spectra and the IKE spectra of cinchona alkaloids*, Mass Spectrosc. 35 (1987) 202-209.
- 223 B. Golankiewicz; *Mass spectra of partly hydrogenated alkaloids of cinchonidine series*, Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. Sci. Chim. 17 (1969) 655-662.
- 224 P.M. Draper, D.B. MacLean; *Mass spectra of tetrahydroquinolines*, Can. J. Chem. 46 (1968) 1499-1505.

7 Anhang

7.1 Abkürzungen

AAS	Atomabsorptionsspektroskopie
Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
APE	R-1-(9-Antracenyl)-2-(1-pyrrolidinyl)ethanol
ATR-IR	attenuated total reflection IR spectroscopy
Aufl.	Auflage
Bd.	Band
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
CIN	Cinchonidin
CMC	Carboxymethylcellulose
CS	Cellulosesulfat
d. h.	das heißt
DDHCIN	Dodecahydrocinchonidin
DHCIN	10,11-Dihydrocinchonidin
ee	enantiomeric excess (Enantiomerenüberschuß)
EI	Elektronenstoß-Ionisation
engl.	englisch
EP	Ethylpyruvat
et al.	et alii (und andere)
etc.	et cetera (und so weiter)
e. V.	eingetragener Verein
Fa.	Firma
FID	Flammen-Ionisations-Detektor
GC	Gaschromatographie
GC/MS	Gaschromatographie gekoppelt mit Massenspektrometrie
ggf.	gegebenenfalls
griech.	griechisch
HHCIN	Hexahydrocinchonidin
HPLC	high pressure liquid chromatography
Hrsg.	Herausgeber

IR	Infrarot-Spektroskopie
Kap.	Kapitel
Kat	Katalysator
LEED	low energy electron diffraction
L-DOPA	3-(3,4-Dihydroxyphenyl)alanin
max.	maximal
min	Minuten
MS	Massenspektrometrie
MSI	metal-support interaction
m/z	Verhältnis von Masse zu Ladung
NEA	R-1-(1-Naphthyl)ethylamin
NEXAFS	near-edge X-ray absorption
NMR	nuclear magnetic resonance
PE	Polyethylen
PNE	R-2-(1-Pyrrolidiny)-1-(1-naphthyl)ethanol
PP	Polypropylen
ppm	parts per million (10^{-6} ; mg/l)
PVA	Polyvinylalkohol
PVP	Polyvinylpyrrolidon
R-HPB-Ester	R-2-Hydroxy-4-phenylbuttersäureethylester
RI	Retentionsindex
rel.	relativ
s.	siehe
S.	Seite
SAP	supported aqueous-phase
SEC	Sulfoethylcellulose
SHOP	Shell Higher Olefins Process
STO	single turnover
TOF	turn over frequency
vgl.	vergleiche
XPS	X-ray photoelectron spectroscopy
z. B.	zum Beispiel

7.2 Formelzeichen und Symbole

d	Dublettaufspaltung beim ^1H -NMR
δ	chemische Verschiebung beim ^1H -NMR
ε	Dielektrizitätskonstante
Fläche (EP)	Peakfläche des Ethylpyruvats
Fläche (R)	Peakfläche des R-Enantiomers
Fläche (S)	Peakfläche des S-Enantiomers
J	Kopplungskonstante beim ^1H -NMR
m	Multiplettaufspaltung beim ^1H -NMR
n_0	Stoffmenge an Ethylpyruvat bei Reaktionsbeginn
n_e	Stoffmenge an Ethylpyruvat zum Reaktionsende
n_t	Stoffmenge an Ethylpyruvat zum Reaktionszeitpunkt t
p_0	H_2 -Druck in der Hochdruckburette bei Reaktionsbeginn
p_t	H_2 -Druck in der Hochdruckburette zum Reaktionszeitpunkt t
pK_s	negativer dekadischer Logarithmus der Säurekonstante
q	Quadruplettaufspaltung beim ^1H -NMR
R	universelle Gaskonstante ($8,3144 \text{ JK}^{-1}\text{mol}^{-1}$)
[R]	Konzentration des R-Enantiomers
[S]	Konzentration des S-Enantiomers
t	Triplettaufspaltung beim ^1H -NMR
T	Temperatur
V	Volumen
X	Umsatz

7.3 Verwendete Chemikalien

Soweit nicht anders angegeben wurden Chemikalien der Firma Merck, Darmstadt mit der Bezeichnung „zur Analyse“ verwendet.

Chemikalien:

Cinchonidin	rein, Fluka, Taufkirchen
Cyclohexan	für die Rückstandsanalyse, Fluka, Taufkirchen
Essigsäure	HPLC-Grade, Roth, Karlsruhe
Ethanol	HPLC-Grade, Roth, Karlsruhe
Ethylpyruvat	rein, Fluka, Taufkirchen

Hexachloroplatinsäure	Chempur, Karlsruhe
Platintetrachlorid	Chempur, Karlsruhe
R- Ethyllactat	reinst, Fluka, Taufkirchen
S-Ethyllactat	reinst, Fluka, Taufkirchen
Stickstoff	5.0, Linde AG, Braunschweig
Toluol	HPLC-Grade, Roth, Karlsruhe
Wasserstoff	5.0, Linde AG, Braunschweig

Katalysatoren:

5 % Pd/C	Typ E 101/0/W, Degussa, Hanau
5 % Pt/Al ₂ O ₃	Typ E 4759, Engelhard, Rom, Italien

Polyanionen:

Carboxymethylcellulose	Blanose 7MFXF, Hercules GmbH, Hamburg
Carrageenan	GENUGEL X-0828, Copenhagen Pectin Factory, Lille Skensved, Dänemark
Cellulosesulfat	Kelco SCS-LV, Kelco Biopolymers, San Diego, Kalifornien, USA
Natriumalginat	PROTANAL LF 20/60, FMC Biopolymer, Norderstedt
Pektinat	Pectin Classic AF 707, Herbstreith & Fox KG, Neuenbürg/Württ.
Sulfoethylcellulose	Wolff Walsrode AG, Walsrode/Bomlitz

7.4 ^1H -NMR von 10,11-Dihydrocinchonidin

Die Identifizierung des in Kap. 3.3.1 hergestellten 10,11-Dihydrocinchonidins erfolgte mittels ^1H -NMR-Spektroskopie (s. Abb. 34).

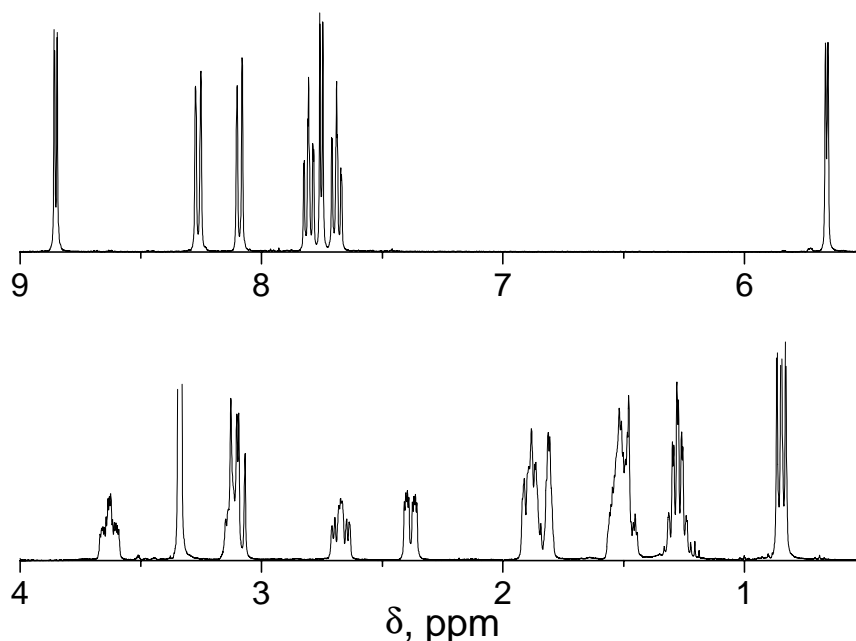


Abb. 34. ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CD_3OD) von 10,11-Dihydrocinchonidin (Natriumalkoholat)

^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD):

8.85 ppm (d, $J_{2'3'} = 4.6$ Hz; $\text{H}^{2'}$), 8.26 ppm ($\text{d}_{8'7'}$, $J = 8.2$ Hz; $\text{H}^{8'}$), 8.09 ppm (d, $J_{5'6'} = 8.0$ Hz; $\text{H}^{5'}$), 7.80 ppm (ddd, $J_{6'5'} = 8.3$ Hz, $J_{6'7'} = 7.0$ Hz, $J_{6'8'} = 1.2$ Hz; $\text{H}^{6'}$), 7.75 ppm ($\text{d}_{3'2'}$, $J = 4.6$ Hz; $\text{H}^{3'}$), 7.69 ppm (ddd, $J_{7'8'} = 8.3$ Hz, $J_{7'6'} = 7.0$ Hz, $J_{7'5'} = 1.2$ Hz; $\text{H}^{7'}$), 5.66 ppm (d, $J = 3.9$ Hz; H^9), 3.63 ppm (dddd, $J_{6\text{ex}6\text{e}} = 13.3$ Hz, $J_{6\text{ex}5\text{ex}} = 10.7$ Hz, $J_{6\text{ex}5\text{e}} = 5.1$ Hz, $J_{6\text{ex}2\text{t}} = 2.6$ Hz; $\text{H}^{6\text{ex}}$), 3.15-3.07 ppm (m; H^8 und $\text{H}^{2\text{t}}$), 2.71-2.64 ppm (m; $\text{H}^{6\text{e}}$), 2.38 ppm (ddd, $J_{2\text{c}2\text{t}} = 13.4$ Hz, $J_{2\text{c}3} = 4.8$ Hz, $J_{2\text{c}8} = 2.5$ Hz; $\text{H}^{2\text{c}}$), 1.91-1.81 ppm (m; 3 H), 1.55-1.45 ppm (m; 3 H), 1.28 ppm (qdd, $J_{\text{q}} = J_{\text{d}1} = 7.5$, $J_{\text{d}2} = 2.3$; 2 H^{10}), 0.85 ppm (t, $J = 7.4$ Hz; 3 H^{11}).

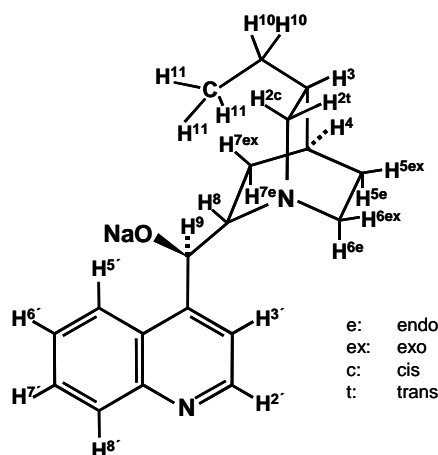


Abb. 35. Zuordnung der H-Atome des 10,11-Dihydrocinchonidins (Natriumalkoholat)

7.5 Massenspektren der Cinchonidinderivate

Die Alkaloidderivate, die durch Hydrierung von Cinchonidin während der katalytischen Umsetzung von Ethylpyruvat entstanden sind (s. Kap. 4.1.1 und Kap. 4.1.2), wurden durch GC/MS-Messungen sowohl qualifiziert als auch quantifiziert. Im folgenden sind die Massenspektren und die Bildung der dazugehörigen charakteristischen Fragmentationen der einzelnen Cinchonidinderivate dargestellt.

7.5.1 Cinchonidin

Die charakteristischen Fragmentationen im Massenspektrum des Cinchonidins (Abb. 36) entstehen hauptsächlich durch Spaltung der Bindung zwischen dem C-8- und dem C-9-Atom (Reaktionsweg b in Abb. 37) [219] bzw. dem weiteren Zerfall der daraus entstehenden Bruchstücke [220]. Der intensivste Peak des Spektrums liegt bei m/z 136. Das entsprechende Fragment enthält den Chinuclidinteil des Alkaloids; in 10,11-Dihydroderivaten wird das korrespondierende Signal bei m/z 138 gefunden [221]. Weitere Fragmentationen werden durch Abspaltung der Hydroxygruppe (m/z 277) bzw. durch Umlagerung des angeregten Molekülions und Eliminierung eines Allylradikals (m/z 253) gebildet (Reaktionsweg a bzw. c in Abb. 37) [222]. Auffällig in Abb. 36 ist die geringe Intensität des Molekülions (m/z 294).

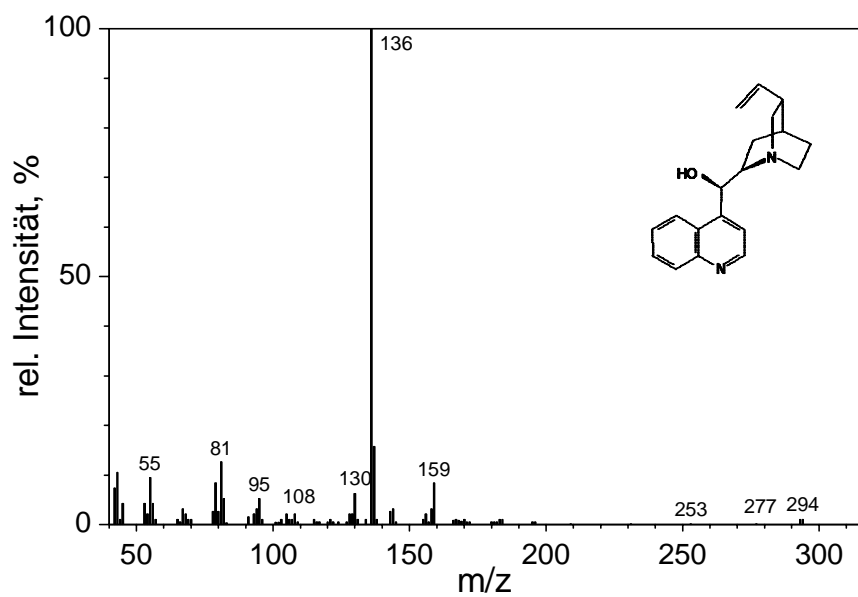


Abb. 36. Massenspektrum von Cinchonidin

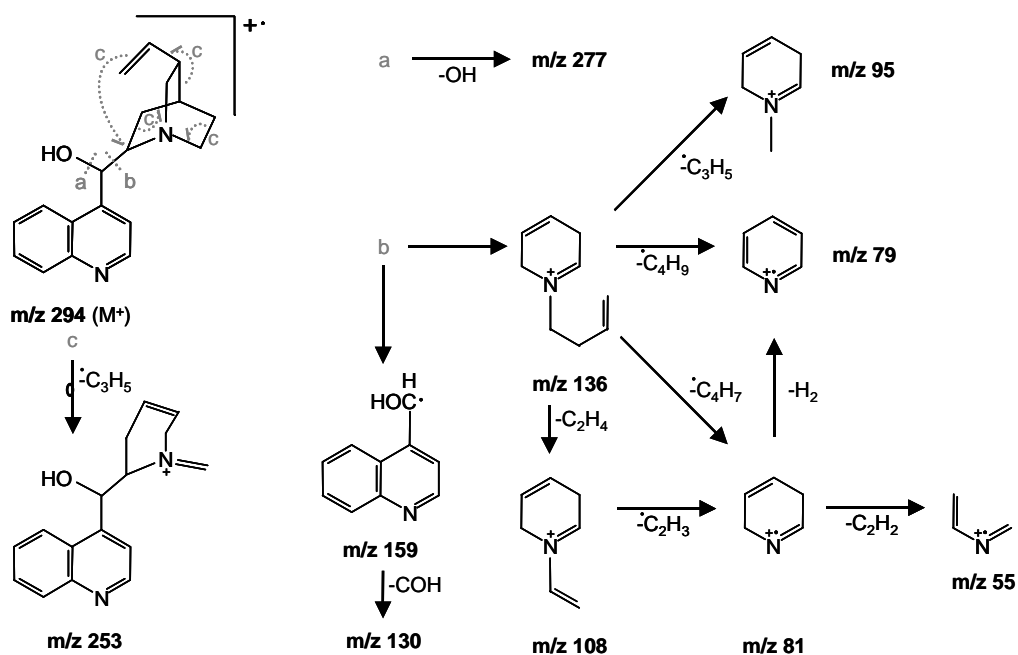


Abb. 37. Fragmentierung von Cinchonidin [219-222]

7.5.2 10,11-Dihydrocinchonidin

Das Massenspektrum des 10,11-Dihydrocinchonidins (Abb. 38) zeigt neben dem intensiven Signal für das Molekülion (m/z 296) überwiegend Peaks von Ionen, die durch die Spaltung der C-8/C-9-Bindung des Alkaloids (m/z 138 und m/z 159) bzw. dem weiteren Zerfall der daraus entstehenden Fragmentationen gebildet werden (Reaktionsweg c in Abb. 39). Der Basispeak des Spektrums bei m/z 138 ist dem Bruchstück zuzuordnen, das den Chinuclidinteil des Dihydrocinchonidins enthält. Durch die Hydrierung der Vinylgruppe in 10,11-Position ist dieser Peak im Vergleich mit dem Spektrum von Cinchonidin (s. Abb. 36) um zwei Massenzahlen verschoben. [221]. Weitere Fragmentationen werden durch Abspaltung der Hydroxygruppe (m/z 279) bzw. Ethylgruppe (m/z 267) (Reaktionswege a und b in Abb. 39) gebildet [223].

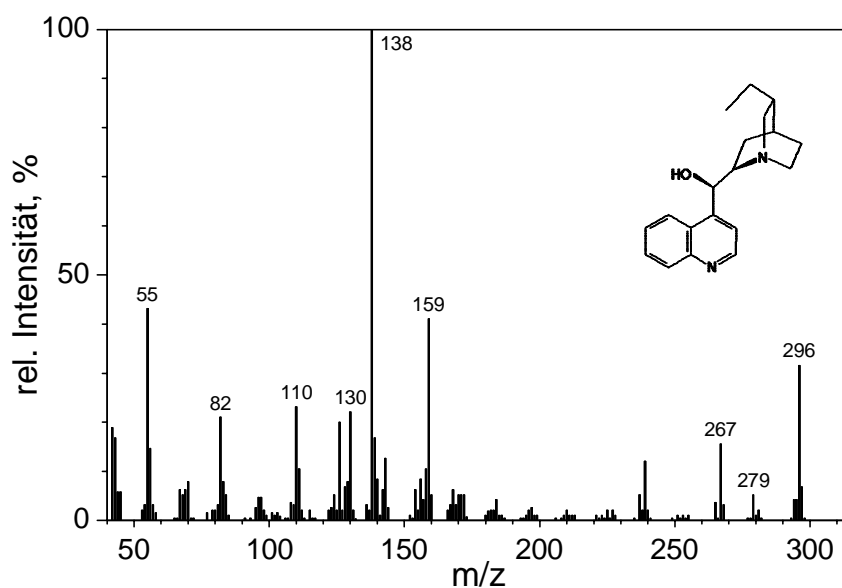


Abb. 38. Massenspektrum von 10,11-Dihydrocinchonidin

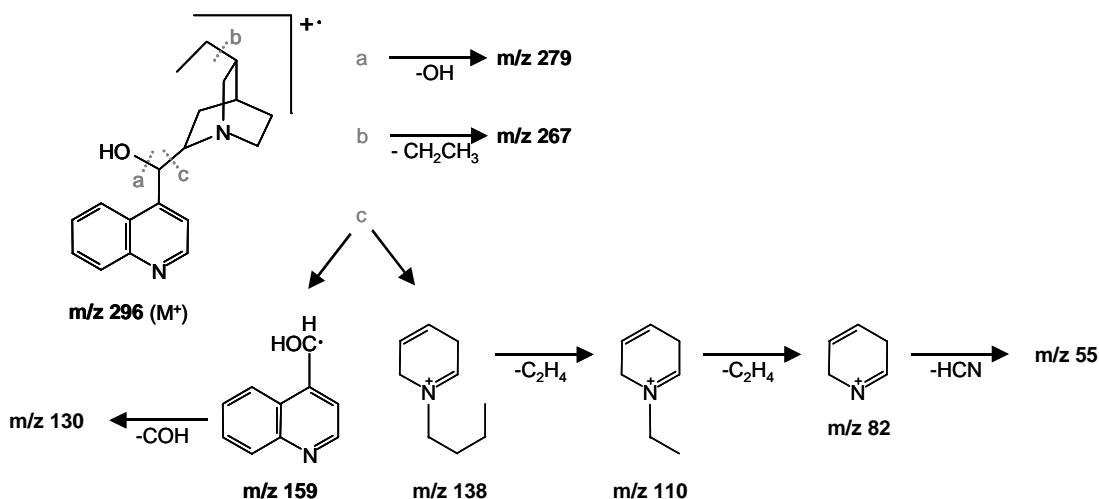


Abb. 39. Fragmentierung von 10,11-Dihydrocinchonidin [223]

7.5.3 Hexahydrocinchonidine

Die partielle Hydrierung des aromatischen Teils des 10,11-Dihydrocinchonidins führt zu drei verschiedenen Hexahydrocinchonidinen, die mittels GC getrennt werden konnten. Wird der Teil des Chinolinrestes ohne Heteroatom umgesetzt, entsteht das 5',6',7',8',10,11-Hexahydrocinchonidin, dessen Massenspektrum (Abb. 40) sich sehr stark von den der anderen hexahydrierten Alkaloidderivaten (Abb. 42 und Abb. 43) unterscheidet. Neben dem vergleichsweise sehr intensiven Signal für das Molekülion (m/z 300) sind vor allem die Fragmentationen zu erkennen, die durch Spaltung der C-8/C-9-Bindung des Alkaloids (m/z 138 und m/z 163) bzw. dem weiteren Zerfall der daraus entstehenden Bruchstücke gebildet werden (Reaktionsweg c in Abb. 41). Der Basispeak des Spektrums bei m/z 138 ist dem Bruchstück zuzuordnen, das den Chinuclidinteil des Alkaloids enthält. Weitere charakteristische Fragmentationen werden durch Abspaltung der Hydroxygruppe (m/z 283) bzw. Ethylgruppe (m/z 271) (Reaktionsweg a und b in Abb. 41) gebildet. Der Mechanismus für die Bildung des Fragmentions bei m/z 243 ist bislang unklar [223, 224].

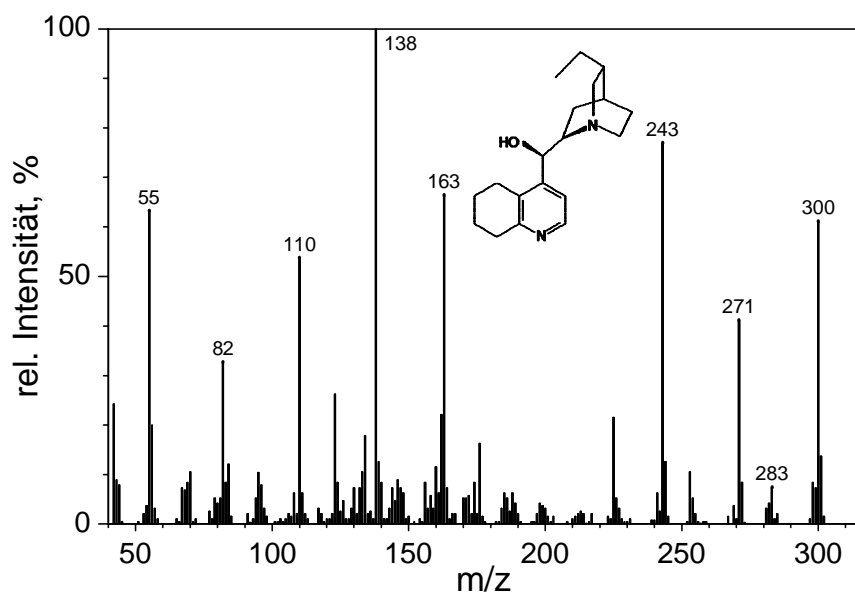


Abb. 40. Massenspektrum von 5',6',7',8',10,11-Hexahydrocinchonidin

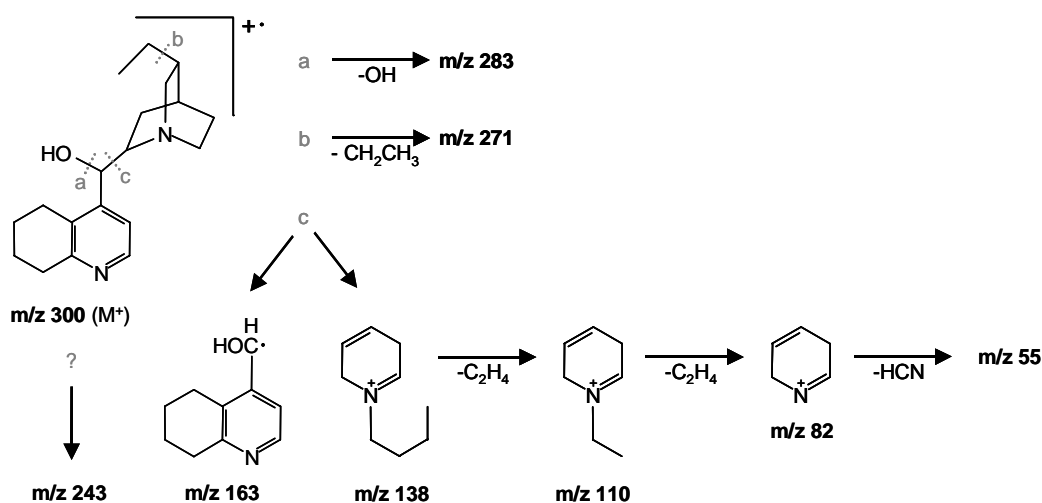


Abb. 41. Fragmentierung von 5',6',7',8',10,11-Hexahydrocinchonidin [223, 224]

Die beiden 1',2',3',4',10,11-Hexahydrocinchonidine (α und β), die durch partielle Hydrierung des Teils des Chinolinrestes mit Heteroatom entstehen, besitzen am C-4'-Atom unterschiedliche Konformation, wodurch die Intensitätsunterschiede der einzelnen Fragmentationen in den Massenspektren (Abb. 42, Abb. 43) verursacht werden. Zwar konnten die beiden Isomere gaschromatographisch voneinander getrennt werden, eine stereochemische Zuordnung war leider nicht möglich [223, 224].

Im Gegensatz zu den bisher beschriebenen Massenspektren (Abb. 36, Abb. 38 und Abb. 40), deren charakteristische Fragmentationen hauptsächlich durch den Bruch der Bindung zwischen dem C-8- und dem C-9-Atom der Alkaloide gebildet werden, wird bei den beiden 1',2',3',4',10,11-Hexahydrocinchonidine überwiegend die C-9/C4'-Bindung gespalten (Reaktionsweg c in Abb. 44). Dadurch bzw. durch den weiteren Zerfall der Bruchstücke entstehen die Signale bei m/z 168 (Basispeak) und m/z 132 bzw. m/z 130 und m/z 117 (Abb. 42, Abb. 43). Ferner werden durch Abspaltung der Hydroxygruppe (m/z 283) bzw. des Chinuclidinteils (m/z 138) und dessen weiteren Zerfall charakteristische Fragmentationen der Massenspektren gebildet (Reaktionsweg a und b in Abb. 44). Auffällig in Abb. 42 und Abb. 43 ist die deutlich geringere Intensität des Molekülions (m/z 300) als im Zerfallsspektrum des 5',6',7',8',10,11-Hexahydrocinchonidin (Abb. 40) [223, 224].

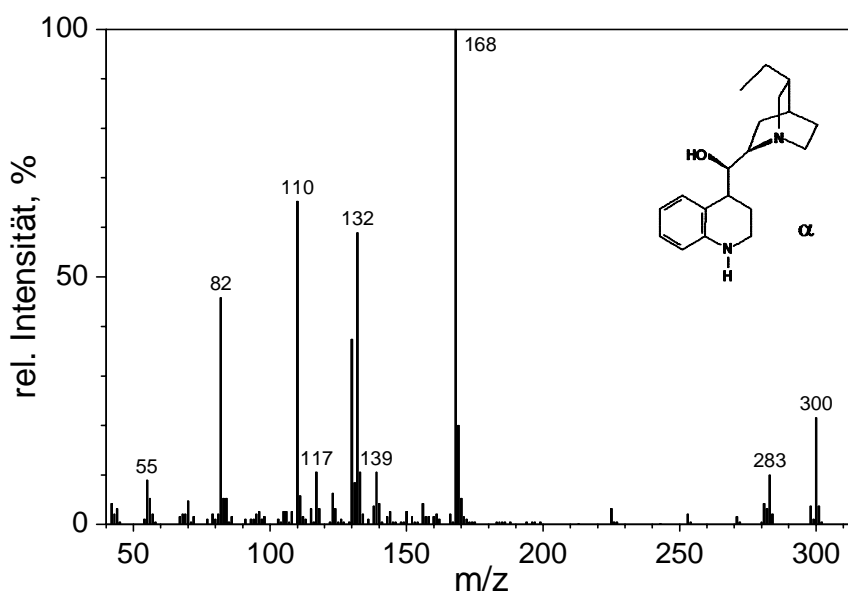


Abb. 42. Massenspektrum von α -1',2',3',4',10,11-Hexahydrocinchonidin

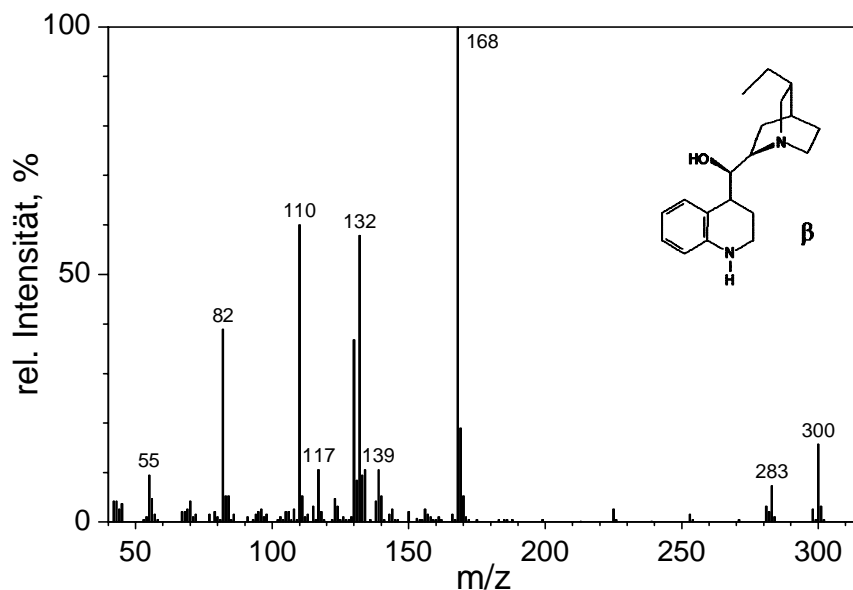
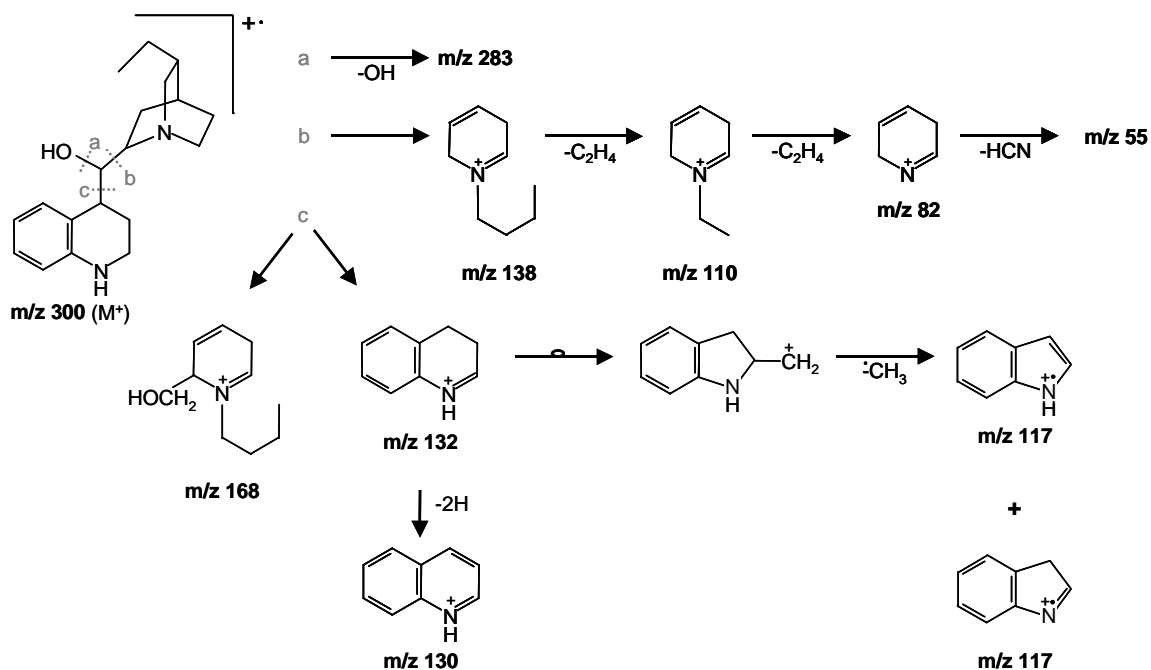

Abb. 43. Massenspektrum von β -1',2',3',4',10,11-Hexahydrocinchonidin


Abb. 44. Fragmentierung der 1',2',3',4',10,11-Hexahydrocinchonidine [223, 224]

7.5.4 Dodecahydrocinchonidine

Durch vollständige Reduktion des aromatischen Teils des Cinchonidins entstehen verschiedene Dodecahydrocinchonidine, von denen drei Isomere (I-III) gaschroma-

tographisch getrennt, allerdings stereochemisch nicht zugeordnet werden konnten. Ihre Massenspektren (Abb. 45-Abb. 47) unterscheiden sich lediglich in der Intensität der einzelnen Fragmentationen.

Die charakteristischen Bruchstücke in den Massenspektren werden hauptsächlich durch Abspaltung des Chinuclidinteils des Alkaloids (m/z 138) und dessen weiteren Zerfall gebildet (Reaktionsweg c in Abb. 48). Weitere Fragmentationen werden durch Abspaltung der Hydroxygruppe (m/z 289) bzw. durch Bindungsbruch zwischen dem C-9- und dem C-4'-Atom (m/z 168) gebildet (Reaktionsweg a bzw. b in Abb. 48). Charakteristisch für alle Dodecahydrocinchonidine ist die geringe Intensität des Moleküllions (m/z 306). Der Mechanismus für die Bildung der Fragmentationen bei m/z 263 und 136 ist unklar.

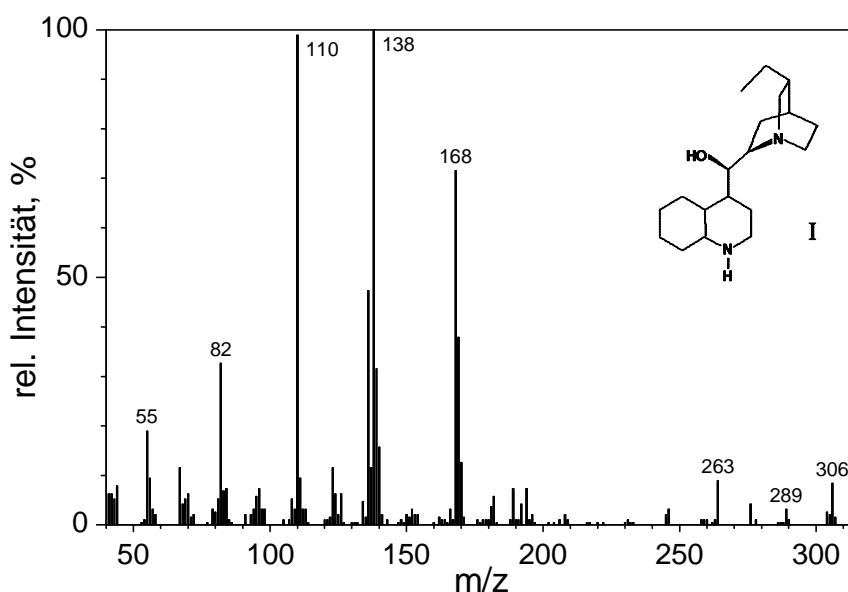


Abb. 45. Massenspektrum von I-Dodecahydrocinchonidin

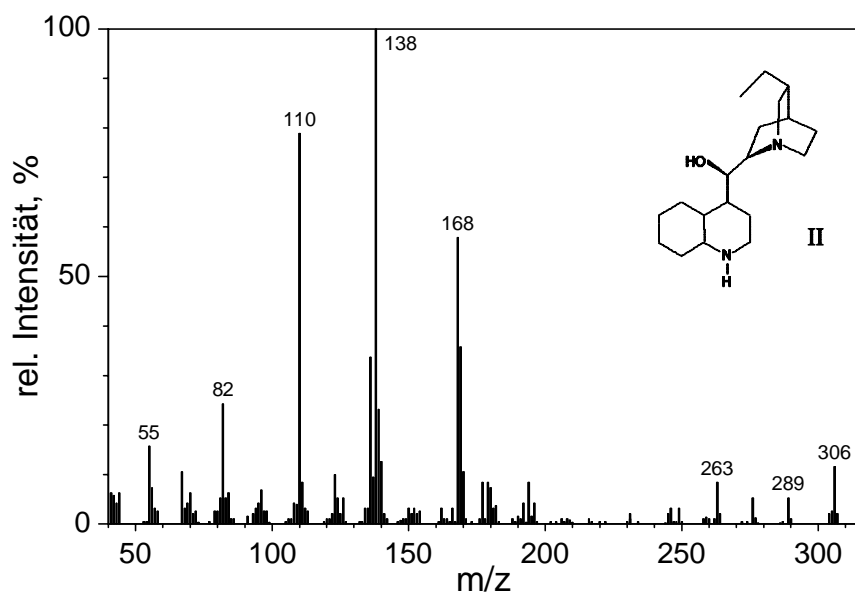


Abb. 46. Massenspektrum von II-Dodecahydrocinchonidin

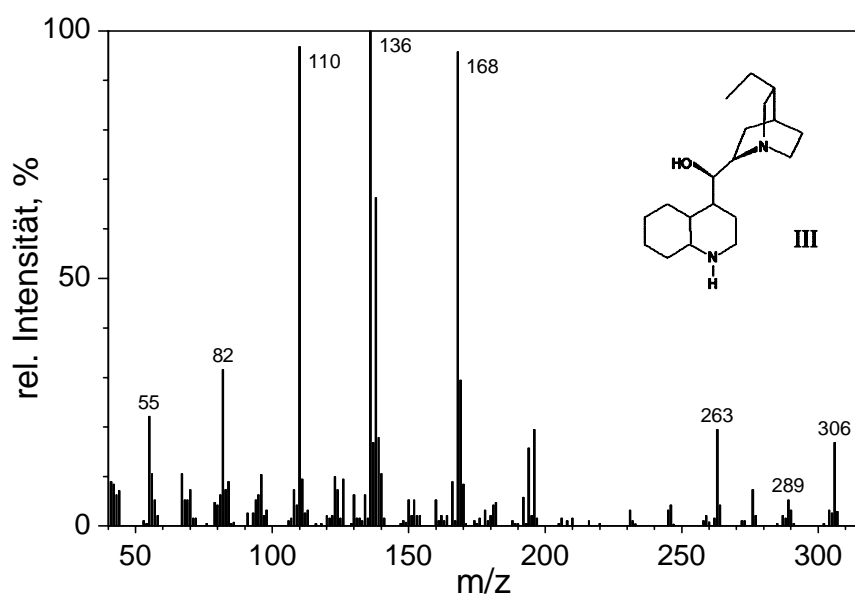


Abb. 47. Massenspektrum von III-Dodecahydrocinchonidin

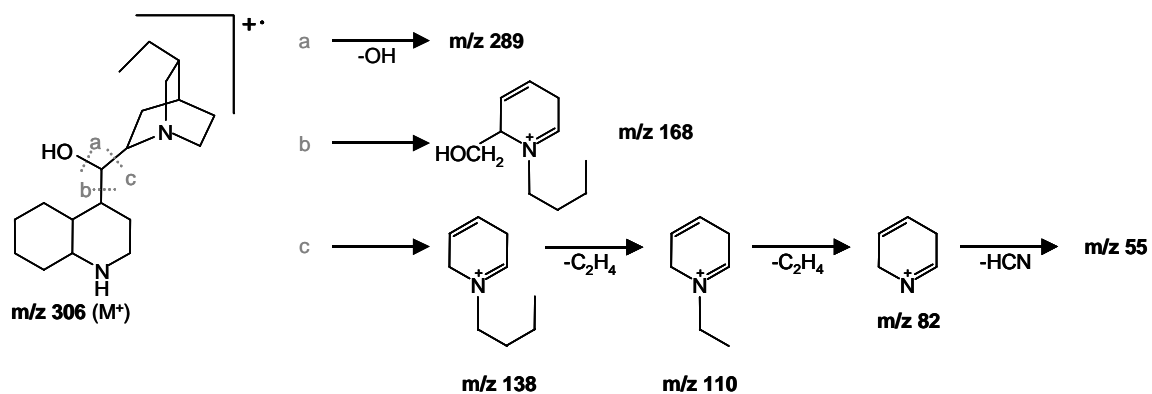


Abb. 48. Fragmentierung der Dodecahydrocinchonidine

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. K.-D. Vorlop für die Überlassung des Themas, das mir entgegengebrachte Vertrauen, seine stete Diskussionsbereitschaft und die vielfältigen Anregungen.

Herrn Prof. Dr. H. Menzel möchte ich für die Übernahme des Korreferats und die schnelle Erledigung der damit verbundenen Arbeiten danken.

Bei Herrn Dr. U. Prüße bedanke ich mich für die enge und ausgezeichnete fachliche Zusammenarbeit sowie für die zahlreichen und in jeder Hinsicht anregenden Diskussionen.

Bei Herrn Dr. L. Witte (Technische Universität Braunschweig) möchte ich mich für die gewissenhafte Durchführung der GC/MS-Analysen bedanken.

Frau Dr. A. Köckritz (Institut für Angewandte Chemie Berlin-Adlershof e. V.) danke ich für die Durchführung der AAS-Analysen.

Ferner bedanke ich mich bei Herrn Dr. R. Wegener (TU Braunschweig) für die Durchführung der NMR-Messungen.

Ein herzliches Dankeschön möchte ich auch den vielen Kollegen und Kolleginnen des Instituts für Technologie der FAL Braunschweig für ihre Hilfsbereitschaft und das angenehme Arbeitsklima aussprechen. In einzelnen bedanke ich mich bei Herrn Dr. M. Kröger und Frau Dipl.-Chem. E. Capan. Außerdem danke ich Herrn Ass.d.h.L.A. K. Hecht für seine Unterstützung bei den katalytischen Messungen.

Dem BMBF danke ich für die finanzielle Unterstützung.

Bei Stephan Alm möchte ich mich für sein Verständnis, seine Geduld und seine weitreichende Unterstützung bedanken. Meinen Eltern danke ich für die Wegbereitung, die mir all dies erst ermöglicht hat.